

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/KR04/003435

International filing date: 24 December 2004 (24.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: KR
Number: 10-2003-0098027
Filing date: 27 December 2003 (27.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 14 February 2005 (14.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

**This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.**

출 원 번 호 : 특허출원 2003년 제 0098027 호
Application Number 10-2003-0098027

출 원 년 월 일 : 2003년 12월 27일
Date of Application DEC 27, 2003

출 원 인 : 한국화학연구원
Applicant(s) KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY

2005 년 1 월 10 일

특 허 청
COMMISSIONER



【서지사항】

【서류명】 특허출원서
【권리구분】 특허
【수신처】 특허청장
【제출일자】 2003.12.27
【발명의 명칭】 퓨란카보닐구아니딘 유도체, 그의 제조방법 및 그를 포함하는 약학적 조성물
【발명의 영문명칭】 FURANCARBONYLGUANIDINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM
【출원인】
 【명칭】 한국화학연구원
 【출원인코드】 3-1998-007765-1
【대리인】
 【성명】 이원희
 【대리인코드】 9-1998-000385-9
 【포괄위임등록번호】 1999-011676-9
【발명자】
 【성명의 국문표기】 이규양
 【성명의 영문표기】 Yi, Kyu Yang
 【주민등록번호】 590910-1029721
 【우편번호】 305-755
 【주소】 대전광역시 유성구 어은동 한빛아파트 130동 1001호
 【국적】 KR
【발명자】
 【성명의 국문표기】 이선경
 【성명의 영문표기】 LEE, Sun Kyung
 【주민등록번호】 620422-2058311
 【우편번호】 305-720
 【주소】 대전광역시 유성구 신성동 대림두레아파트 108동 1303호
 【국적】 KR
【발명자】
 【성명의 국문표기】 김낙정
 【성명의 영문표기】 KIM, Nak Jeong
 【주민등록번호】 641016-1386217

【우편번호】	305-345
【주소】	대전광역시 유성구 신성동 한울아파트 102동 701호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	서지희
【성명의 영문표기】	SUH, Jee Hee
【주민등록번호】	631119-2405816
【우편번호】	305-755
【주소】	대전광역시 유성구 어은동 한빛아파트 116동 802호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	황순희
【성명의 영문표기】	HWANG, Soon Hee
【주민등록번호】	691225-2446719
【우편번호】	302-120
【주소】	대전광역시 서구 둔산동 샘머리아파트 215동 1502호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이병호
【성명의 영문표기】	LEE, Byung Ho
【주민등록번호】	630429-1716018
【우편번호】	305-755
【주소】	대전광역시 유성구 어은동 한빛아파트 116동 804호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	서호원
【성명의 영문표기】	SEO, Ho Won
【주민등록번호】	651009-1449115
【우편번호】	301-150
【주소】	대전광역시 중구 태평동 태평아파트 104동 1402호
【국적】	KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 황선경
【성명의 영문표기】 HWANG,Sun Kyung
【주민등록번호】 730926-2901313
【우편번호】 302-280
【주소】 대전광역시 서구 월평동 하나로아파트 107동 1002호
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 유성은
【성명의 영문표기】 YOO,Sung Eun
【주민등록번호】 500118-1069312
【우편번호】 314-911
【주소】 충청남도 공주시 장기면 금암리 314-16
【국적】 KR

【심사청구】

청구

【취지】

특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인
이원희 (인)

【수수료】

【기본출원료】 20 면 29,000 원
【가산출원료】 54 면 54,000 원
【우선권 주장료】 0 건 0 원
【심사청구료】 10 항 429,000 원
【합계】 512,000 원
【감면사유】 정부출연연구기관
【감면후 수수료】 256,000 원

【첨부서류】

1. 요약서·명세서(도면)_1통

【요약서】

【요약】

본 발명은 퓨란카보닐구아니딘 유도체, 그의 제조방법 및 그를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 퓨란카보닐구아니딘 유도체는 나트륨/수소 교환통로인 NHE-1 (sodium-hydrogen exchanger isoform 1)을 억제하여 허혈/재관류 손상에 대하여 심장 기능 회복을 증진시키고 심근경색율을 감소시켜 심근세포 손상을 보호함으로써, 심근 경색, 부정맥, 협심증 등의 허혈성 심장질환의 예방 및 치료제로 사용할 수 있으며, 또한 관동맥우회술, 관동맥경피성형술 등 심장시술시 또는 혈전용해제 등 재관류요법에 대한 심장보호제 등으로 사용할 수 있다.

【색인어】

퓨란카보닐구아니딘, 나트륨/수소 교환통로 억제제, 허혈성 심장질환, 심장보호제.

【명세서】

【발명의 명칭】

퓨란카보닐구아니딘 유도체, 그의 제조방법 및 그를 포함하는 약학적 조성물
{FURANCARBONYLGUANIDINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL
COMPOSITIONS CONTAINING THEM}

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- <1> 본 발명은 허혈성 심장질환의 예방 및 치료제 또는 심장보호제로 사용할 수 있는 화합물 및 그의 제조방법에 관한 것이다.
- <2> 허혈/재관류시의 심근세포 손상과 심기능 저하에 의해 발생하는 심근경색, 부정맥, 심부전증 등의 허혈성 심장질환은 유병율 및 사망률이 높고 완치가 어려워, 지난 50년 동안 집중적인 기초 및 임상 연구가 진행되었다[Wang, QD. *et al.*, (2002) *Cardiovasc. Res.* 55: 25-37].
- <3> 허혈/재관류 손상은 대사, 면역반응 및 이온항상성의 변화, 산소유리기 등 다양한 생리학적 기전이 관여되므로 면역조절 물질, 세포사멸 관련물질, 이온통로 조절물질 등 다양한 분야에서 연구가 이루어지고 있다 [Hearse, DJ. (1998) *Prog. Cardiovasc. Dis.* 30: 381-402]. 기전연구와 함께 새로운 작용점에 의한 치료제의 개발 및 외과적 시술의 개발 등이 활발히 이루어졌으나 허혈/재관류로부터 심근

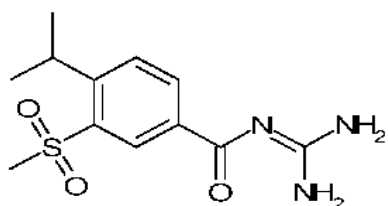
세포를 보호할 수 있는 기술이 아직 임상적으로 상용화되지 못하였다. 관동맥우회술, 관동맥경피성형술 등의 외과적 시술 및 혈전용해제 등의 약물요법에 의한 재관류요법 후에도 심근경색의 재발, 심장기능저하, 부정맥, 신경인지능력 저하 등 재관류 손상이 높은 비율로 나타나는 것으로 알려져 있다[Robert, M. (2003) : S700-708]. 따라서 허혈에 의한 심근세포 손상의 진행을 늦추고, 재관류 손상을 완화시킬 수 있는 안전하고 유효한 약물의 개발이 요구된다.

<4> NHE(sodium-hydrogen exchanger)는 다양한 세포종에서 발현되는 이온통로로, 세포내의 수소이온 한개를 밖으로 내보내고 Na^+ 1개를 세포내로 들여오으로써 정전기적으로는 중성이며 세포내 pH 조절에 중요한 역할을 하는 막 단백질이다. 현재까지 7개의 아형이 확인되었으며 심근세포의 주아형인 NHE-1이 허혈-재관류 손상에 주요 역할을 하는 것으로 알려져 있다[Avkiran, M.

et. al., (2002) *J. Am. Coll. Cardiol.* 39: 747-753]. 정상적인 생리적 pH (≃ 7.2)에서 NHE-1은 거의 작동을 하지 않는다. 산소가 부족한 허혈 상태에서는 에너지 생성을 해당작용 (glycolysis)에 의존하므로 세포내 수소이온 농도가 증가하여 산성화가 (pH ≃ 6.4) 되고 수소이온 감지기 (proton sensor)를 갖는 NHE-1이 활성화되어 수소이온을 내보내고 나트륨이온을 세포내로 들여오므로 세포내의 나트륨이온의 농도가 증가하게 된다. 허혈시에는 ATP에너지 생성의 감소로 Na^+/K^+ ATPase가 억제되므로 나트륨 펌프에 의해 세포내에 축적된 나트륨이온을 내보낼 수 없게 된다. 따라서 정상상태에서는 칼슘을 내보내고 나트륨을 들여오는 나트륨/칼슘 통로인 NCX ($\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ exchanger)가 높아진 나트륨 농도를 조절하기 위해 역방향으로 작동하여 나트륨이온을 내보내고 칼슘이온을 들여와 세포내 칼슘이온의 농도가 높아지게 된다. 세포내 칼슘농도의 증가는 protease, phospholipase, endonuclease 등의 효소를 활성화시켜 각종 단백질 분해, 지방대사장애에 의한 활성산소 유리기의 증가, DNA변형 등을 일으켜 세포손상을 일으키게 된다. NHE-1의 억제로 세포내 나트륨 이온농도의 증가를 막음으로써 NCX의 역방향 작동을 억제할 수 있고 세포 내 칼슘이온농도의 증가를 억제하여 허혈/재관류에 의한 세포손상을 보호할 수 있다. 증가된 수소이온은 다른 이온 통로에 의해 조절됨으로써 NHE-1의 억제에 의한 세포내 산성화는 일어나지 않는 것으로 보고 되었다. 이뇨제인 피라진 유도체 amiloride가 처음으로 NHE저해제로 알려졌다 [Benos, DJ. (1982)

A. J. Physiol. 242: C131]. amiloride는 NHE-1에 대한 억제작용이 있으며 랫트 적출심장 실험에서 허혈/재관류 후에 심기능의 회복을 증진시키는 것이 확인되었으나 NHE-1이외에도 NHE-2 및 소듐채널을 억제하는 등 선택성이 부족하여 심장보호제로서는 문제가 있었다. NHE-1에 대해 선택성이 있는 약물개발 연구가 진행되었으며 Hoechst Marion Roussel (현재 Aventis)에 의하여 NHE-1에 대해 높은 선택성을 갖는 벤조일구아니딘 유도체 cariporide (HOE-694)가 개발되었다 [Scholz, W. *et. al.*, (1993) *Br. J. Pharmacol.* 109: 562]. cariporide는 동물모델에서 우수한 심장보호 효과를 나타냈으며 임상에서도 관동맥우회술 환자에 투여하여 유의성있는 보호효과를 나타내었다. 현재까지 알려진 거의 대부분의 NHE-1 억제제들은 아실구아니딘으로서 eniporide, zoniporide, SM-20220, BMS-284640 등 다수의 약물들이 선택적 NHE-1 억제제로 개발 중에 있다.

<5>



<6>

Cariporide

<7>

NHE-1 억제제는 심근 수축력의 개선, 부정맥의 감소, 세포사멸 및 괴사의 감소, 대사상태의 개선 및 나트륨과 칼슘이온의 과부하를 감소시킴으로써 허혈/재관류 손상에 대한 보호효과를 나타내는 것이 확인되었다 [Karmazyn, M. (2002)]

Science & Medicine: 18-26]. 따라서 선택적인 NHE-1 억제제는 급성 심근경색, 관동맥우회술 및 관동맥성형술 등의 외과적 시술, 혈전용해제요법 등 허혈/재관류 손상에 대한 심장보호제로 응용될 수 있을 것이며, 심부전증, 부정맥 등 광범위한 허혈성 심혈관계 질환의 치료 및 예방효과가 기대된다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

- <8> 본 발명의 목적은 선택적인 NHE-1 억제 효과를 나타내며 심근기능을 개선시키고 심근경색크기를 유의적으로 감소시킬 수 있는 새로운 화합물을 제공하는 것이다.
- <9> 구체적으로, 본 발명의 목적은 퓨란카보닐구아니딘 유도체 및 그의 약학적으로 허용되는 그의 염을 제공하는 것이다.
- <10> 또한 본 발명의 목적은 퓨란카보닐구아니딘 유도체의 제조방법을 제공하는 것이다.
- <11> 또한 본 발명의 목적은 퓨란카보닐구아니딘 및 약학적으로 허용되는 그의 염의 용도를 제공하는 것이다.

【발명의 구성 및 작용】

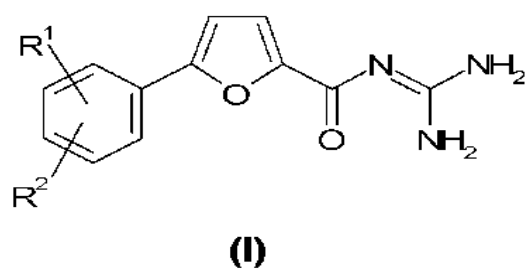
- <12> 상기한 목적을 달성하기 위해서, 본 발명은 새로운 퓨란카보닐구아니딘 유도체 및 약학적으로 허용되는 그의 염, 그의 제조방법 그리고 그를 유효성분으로하는 약학적 조성물을 제공한다.

<13> 이하 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.

<14> I. 퓨란카보닐구아니딘 유도체

<15> 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 퓨란카보닐구아니딘 유도체 및 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 제공한다.

<16> 【화학식 1】



<17> (상기 식에서, R¹ 및 R²는 각각 독립적으로, H, F, Cl, Br, I, CF₃, SO₂CH₃, NO₂, NH₂, C₁~C₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 OR^a 이다. 이때, R^a는 H, CF₃, C₁~C₅의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 페닐기이다.)

<18> 또한 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 퓨란카보닐구아니딘 유도체, 약학적으로 허용되는 그의 염뿐만 아니라 그로부터 제조될 수 있는 가능한 용매화물 및 수화물을 모두 포함한다.

<19> 상기 화학식 1의 화합물들 중 바람직한 화합물은 구체적으로 하기와 같다.

- <20> 1) [5-(2-플루오로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <21> 2) [5-(3-플루오로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <22> 3) [5-(4-플루오로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘,

- <23> 4) [5-페닐퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <24> 5) [5-(2-클로로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <25> 6) [5-(3-클로로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <26> 7) [5-(4-클로로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <27> 8) [5-(2-메틸페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <28> 9) [5-(3-메틸페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <29> 10) [5-(4-메틸페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <30> 11) [5-(2-트라이플루오로메틸페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <31> 12) [5-(3-트라이플루오로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <32> 13) [5-(4-트라이플루오로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <33> 14) [5-(2-메톡시페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <34> 15) [5-(3-메톡시페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <35> 16) [5-(4-메톡시페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <36> 17) [5-(2-나이트로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <37> 18) [5-(3-나이트로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <38> 19) [5-(4-나이트로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <39> 20) [5-(2-아미노페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <40> 21) [5-(3-아미노페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <41> 22) [5-(4-아미노페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <42> 23) [5-(2-에틸페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘,

- <43> 24) [5- (2-에톡시페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <44> 25) [5- (2-아이소프로폭시페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <45> 26) [5- (2-페녹시페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <46> 27) [5- (2,6-다이플루오로페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <47> 28) [5- (3,5-다이플루오로페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <48> 29) [5- (2,4-다이플루오로페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <49> 30) [5- (2,5-다이플루오로페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <50> 31) [5- (2,3-다이플루오로페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <51> 32) [5- (2-클로로-6-플루오로페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <52> 33) [5- (2-플루오로-5-메틸페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <53> 34) [5- (2-메틸-5-플루오로페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <54> 35) [5- (2-메톡시-5-플루오로페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <55> 36) [5- (3,5-다이클로로페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <56> 37) [5- (2,3-다이클로로페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <57> 38) [5- (2,5-다이클로로페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <58> 39) [5- (2-메톡시-5-클로로페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <59> 40) [5- (2-클로로-5-트라이플루오로메틸페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <60> 41) [5- (2,6-다이메틸페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <61> 42) [5- (3,5-다이메틸페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <62> 43) [5- (2,5-다이메틸페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘,

- <63> 44) [5-(2,3-다이메틸페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <64> 45) [5-(2,6-다이메톡시페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <65> 46) [5-(2,3-다이메톡시페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <66> 47) [5-(2,5-다이메톡시페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <67> 48) [5-(2-메톡시-5-브로모페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <68> 49) [5-(2-하이드록시-5-클로로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <69> 50) [5-(2-에톡시-5-클로로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘,
- <70> 51) [5-(2-아이소프로폭시-5-클로로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘.

<71> 본 발명식 화학식 1의 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산 (free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 유리산으로는 유기산과 무기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 브롬산, 황산, 아황산, 인산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 구연산, 초산, 말레산, 푸마르산, 글루코산, 메탄설폰산, 아세트산, 글리콜산, 석신산, 타타르산, 4-톨루엔설폰산, 갈락투론산, 엠본산, 글루탐산, 시트르산, 아스파르트산 등을 사용할 수 있다. 바람직하기로는 메탄설폰산, 염산 등을 사용하는 것이다.

<72> 본 발명에 따른 부가염은 통상의 방법, 예를 들면 화학식 1의 화합물을 수산화성 유기용매, 예를 들면 아세톤, 메탄올, 에탄올, 또는 아세토니트릴 등에 녹이고 과량의 유기산을 가하거나 무기산의 산 수용액을 가한 후 침전시키거나 결정화시켜서

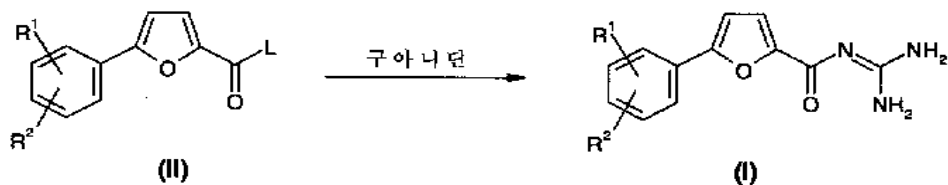
제조할 수 있다. 이어서 이 혼합물에서 용매나 과량의 산을 증발시킨 후 건조시켜서 부가염을 얻거나 또는 석출된 염을 흡인 여과시켜 제조할 수 있다.

II. 제조방법

또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 퓨란카보닐구아니딘 화합물의 제조방법을 제공한다.

구체적으로 본 발명은 하기 반응식 1로 표시되는 바와 같이, 카복실산 유도체 화합물 II를 염기 존재하에 구아니딘과 반응시키거나, 과량의 구아니딘과 반응시켜 화학식 1의 퓨란카보닐구아니딘 화합물의 제조방법을 제공한다 (제조방법 1).

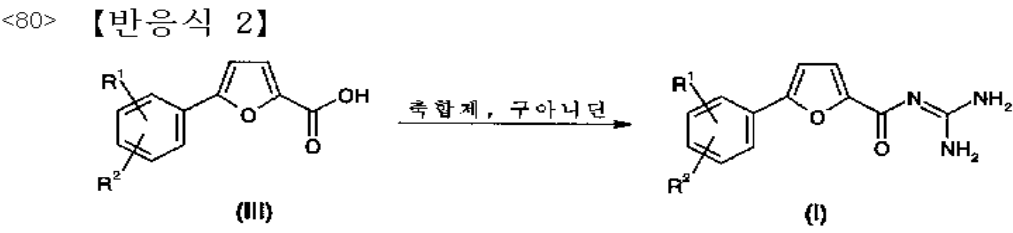
【반응식 1】



(상기 식에서, R¹ 및 R²는 화학식 1에서 정의한 바와 같고, L은 구아니딘에 의해 쉽게 이탈될 수 있는 이탈기이다.)

카복실산 유도체 II는 에스터 (ester), 아실 할라이드 (acyl halide), 카복실산 무수물 (acid anhydride) 유도체 등을 예로 들 수 있다. 상기 에스터 유도체는 일반적인 알킬 에스터 (예, 메틸 에스터, 에틸 에스터) 이거나 활성 에스터 (active ester) 유도체 (예, p-나이트로페닐 에스터, N-하이드록시석신이미드 에스터, 펜타플루오로페닐 에스터)이다. 이러한 카복실산 유도체들은 통상적인 공지의 방법으로 카복실산으로부터 쉽게 제조될 수 있다.

<79> 본 발명은 화학식 1 화합물의 또 다른 제조방법으로 하기 반응식 2와 같이 화합물 III의 카복실산을 축합제 (condensing agent) 존재하에 구아니딘과 반응시켜 퓨란 카보닐구아니딘 화합물을 제조하는 방법을 제공한다(제조방법 2) .



<81> (상기 식에서, R¹ 및 R²는 화학식 1에서 정의한 바와 같다) .

<82> 이하 본 발명에 의한 화학식 1의 퓨란카보닐구아니딘 유도체의 제조방법을 보다 상세히 설명한다.

<83> (1) 제조방법 1

<84> 상기 반응식 1로 표시되는 화학식 1의 화합물의 제조에서 카복실산유도체 II의 치환기 R¹ 및 R²에 반응에 영향을 받는 치환기가 있어서 보호기로 보호할 필요가 있는 경우는 적당한 보호기로 보호한 후 반응식 1의 반응후에 보호기를 제거하여 화합물 I을 제조한다.

<85> 상기 반응식 1의 카복실산 유도체 II가 알킬 에스터나 활성 에스터인 경우 적절한 용매를 사용하여 정량 또는 과량의 구아니딘과 반응하여 화합물 I을 제조한다.

<86> 반응용매는 메탄올, 에탄올, 아이소프로판올과 같은 알코올계 용매, 테트라하이드로퓨란, 다이옥산, 1,2-다이에톡시에탄과 같은 에터 (ether)계 용매, 다이메틸폼아

마이드 (DMF), 또는 이와 같은 용매들의 혼합용매를 사용한다. 반응온도는 상온에서 용매의 비등점까지이다.

<87> 상기 반응식 1의 카복실산 유도체 II가 아실할라이드나 산 무수물인 경우에는 적절한 용매에서 과량의 구아니딘과 반응시키거나 염기 존재하에 구아니딘과 반응하여 화합물을 I을 제조한다. 사용 가능한 염기로는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 소듐카보네이트 등의 무기염기 또는 트라이에틸아민, 피리딘 등의 유기염기이다.

<88> 반응용매는 벤젠, 톨루엔 등의 아로마틱 하이드로카본 용매, 테트라하이드로퓨란 등의 에터계 용매, 다이클로로메탄, 클로로폼 등의 할로겐화 하이드로카본 용매, 또는 DMF 등을 사용하거나 이들의 혼합용매를 사용한다.

<89> (2) 제조방법 2

<90> 상기 반응식 2로 표시되는 화학식 1의 화합물의 제조에서 카복실산 III의 치환기 R^1 및 R^2 에 반응에 영향을 받는 치환기가 있어서 보호기로 보호할 필요가 있는 경우에는 적당한 보호기로 보호한 후 반응식 1의 반응 후에 보호기를 제거하여 화합물 I을 제조한다.

<91> 상기 반응식 2에서 카복실산 화합물을 적절한 반응용매에서 축합제 존재하에 당량 또는 과량의 구아니딘과 반응하여 화합물 I을 제조한다. 반응온도는 상온에서 용매의 비등점까지이다.

<92> 이때, 사용할 수 있는 축합제는 N,N-카보닐다이이미다졸 (N,N-carbonyldiimidazole), 다이사이클로헥실카보다이이미드

(dicyclohexylcarbodiimide, DCC), 다이아이소프로필카보다이이미드

(diisopropylcarbodiimide, DIPC), 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미

드 (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide, WSC), 다이페닐포스포닐아자이

드 (diphenylphosphonylazide, DPPA) 등이다.

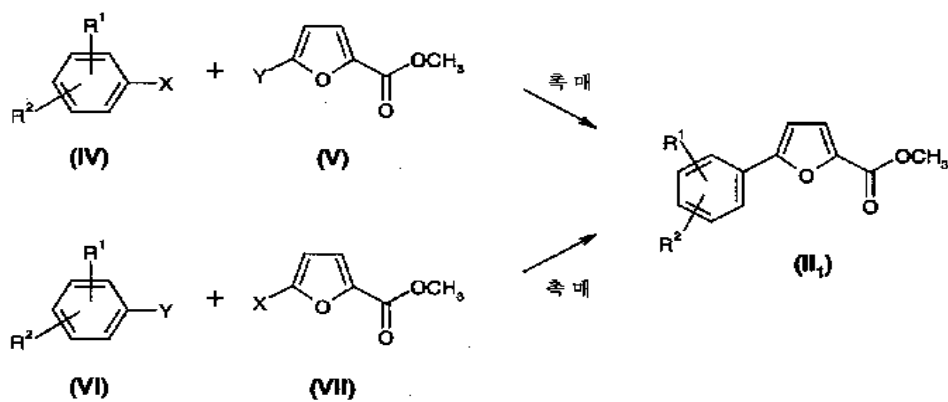
<93> 사용할 수 있는 용매는 테트라하이드로퓨란, 1,4-dioxane 등의 에터계 용매, 벤젠, 톨루엔 등의 아로마틱 하이드로카본 용매, 다이클로로메탄, 클로로폼 등의 할로겐화 하이드로카본 용매, DMF 또는 이들의 혼합용매이다.

<94> (3) 출발물질의 제조

<95> 상기 반응식 1에서 사용한 카복실산 유도체 II가 메틸 에스터 화합물 ($L = OCH_3$)인 경우 하기 반응식 3과 같이 페닐보론산 또는 스테닐페닐 유도체 화합물 IV와 5-할로퓨란 화합물 V를 금속촉매, 특히 팔라듐촉매 존재하에 Stille-type 커플링 또는 Suzuki-type 커플링 반응을 시켜서 화합물 II_1 을 제조한다.

<96> 또는 페닐 화합물과 퓨란 화합물에 치환체 X와 Y가 반대로 치환된 화합물 VI와 화합물 VII를 사용하여 Stille 또는 Suzuki 반응을 시켜서 화합물 II_1 을 제조할 수 있다.

<97> 【반응식 3】



<98> (상기 식에서, R^1 및 R^2 는 화학식 1에서 정의한 바와 같고, X 는 $B(OH)_2$, BCl_2 , BBr_2 , , $SnBu_3$, $SnMe_3$, 또는 $ZnCl$ 이고, Y 는 할로젠 (Br , I , Cl) 또는 OSO_2CF_3 이다.)

<99> 상기 반응식 3에서 일반식 IV의 페닐보론산 또는 스테닐페닐 화합물 IV나 퓨릴 보론산 또는 스테닐퓨란 화합물 VII는 상업적으로 시판되는 화합물을 사용하거나, 페닐할라이드나 5-할로퓨란 화합물로부터 공지의 방법으로 제조하여 사용한다.

<100> 상기 반응식 3에서 금속촉매로는 팔라듐, 니켈, 플래티늄 착체 등을 사용할 수 있으나, 팔라듐 촉매를 사용하는 것이 바람직하다. 팔라듐 촉매로는 $Pd(PPh_3)_4$, $Pd-C$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2(dppf)$, $[PdCl(allyl)]_2$, $Pd(OAc)_2$ 또는 $PdCl_2$ 등을 사용할 수 있다.

<101> 상기 반응식 3에서 반응을 촉진하고 수율을 높이기 위하여 PPh_3 , $P-(o-tolyl)_3$, PBu_3 등의 포스핀 화합물을 부가물로 사용하거나, 염화리튬, 브롬화리튬, 요오드화리튬 등의 염을 부가물로 사용할 수 있다.

<102> 상기 반응식 1에서 Suzuki-type 반응을 시킬 경우에는 염기를 1 내지 3 당량 사용한다. 사용할 수 있는 염기로는 트라이에틸아민, 이소프로필에틸아민과 같은 삼차아민 유기염기, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산세슘, 수산화바륨 등과 같은 무기염기가 있다. 무기염기가 유기 용매에 용해되지 않을 때는 무기염기를 물에 용해시켜서 가할 수 있는데 이때 무기 염기가 0.5 내지 4M 정도의 농도가 되도록 하여 사용한다.

<103> 상기 반응식 1의 반응에서 용매로는 테트라하이드로퓨란, 다이옥산, 1,2-다이메톡시에탄과 같은 에터계 용매, 벤젠, 톨루엔, 자일렌과 같은 아로마틱 하이드로카본계 용매, 메탄올, 에탄올과 같은 알코올계 용매, DMF, 아세토나이트릴, 에틸 아세테이트 등을 단독으로 사용하거나 혼합하여 사용할 수 있다. 반응온도는 상온에서 용매의 비등점까지이다.

<104> 반응식 2의 출발물질인 카복실산 화합물 III은 상기 반응식 3에서 제조한 에스터 화합물 II₁을 염기를 사용하여 통상의 방법에 의해 가수분해하여 제조할 수 있다.

<105> 반응식 1의 출발물질 II에서 메틸 에스터 화합물 이외의 화합물은 반응식 3과 같은 방법으로 제조하거나 카복실산 화합물 III으로부터 통상의 방법에 의하여 제조할 수 있다.

<106> **III. 용도**

<107> 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 퓨란카보닐구아니딘 유도체 및 약학적으로 허용되는 그의 염을 유효성분으로 하는 심장보호용 약학적 조성물을 제공한다.

<108> 본 발명의 유도체 및 그의 염은 선택적으로 NHE-1을 억제함으로써 심장보호작용을 나타낸다. 구체적으로 human NHE-1을 발현시킨 세포에서 본 발명의 화합물들은 NHE-1에 대해 강력한 억제효과를 나타냈으며, 흰쥐의 적출 심장을 이용한 랑겐돌프의 허혈심장 모델에서도 농도 의존적으로 재관류후 심장 기능 (좌심실 발생압, LVDP)의 회복을 증진시켜 우수한 심장보호작용을 나타냈다. 또한 마취된 흰쥐를 이용한 허혈심근 모델에서 본 발명의 화합물들은 심근경색크기를 농도 의존적으로 감소시켜 우수한 항허혈 작용을 나타냈다. 이와 같이 본 발명의 화합물들은 NHE-1에 대한 강력한 억제효과 및 *in vitro* 및 *in vivo*에서 허혈/재관류에 대해 우수한 심장보호작용을 나타내므로, 심근경색, 심부전증, 협심증 등 허혈성 심장질환의 예방 및 치료제로서 사용될 수 있으며 심관동맥우회술, 관동맥경피성형술 등 심장시술 시에 심장보호제 또는 혈전용해제로 사용될 수 있다.

<109> 본 발명의 화합물은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있는데, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 제조된다. 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환자, 산제, 과립제, 캡슐제, 트로키제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 하나 이상의 본 발명의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로스 (sucrose) 또는 락토오스 (lactose) 또는 젤라틴 등을 섞

어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 외에 마그네슘 스테레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 또는 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁용제, 유제, 동결건조제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔 (witepsol), 마크로골, 트윈 (tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다.

<110> 또한, 본 발명의 화합물의 인체에 대한 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환정도에 따라 달라질 수 있으며, 몸무게가 70 kg인 성인 환자를 기준으로 할 때, 일반적으로 0.1 ~ 1000 mg/일이며, 바람직하게는 1 ~ 500 mg/일이며, 또한 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정시간 간격으로 1일 1회 내지 수 회로 분할 투여할 수도 있다.

<111> 이하 본 발명을 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명한다.

<112> 단, 하기 실시예들은 본 발명을 예시하는 것으로 본 발명의 내용이 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

<113> 본 발명에서는 적외선 분광법, 핵자기 공명 스펙트럼, 질량 분광법, 액체 크로마토그래피법, X-선 구조결정법, 선광도 측정법과 대표적인 화합물의 원소분석 계산치와 실측치의 비교에 의해 분자구조를 확인하였다.

<114> <제조예> 퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 유도체의 제조

<115> 5-(2-플루오로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<116> 메틸 5-브로모-2-피로에이트 (300 mg, 1.46 mmol)을 톨루엔 (6 ml)에 녹이고, 2-플루오로페닐 보론산 (246 mg, 1.76 mmol)을 메탄올 (0.5 ml)에 녹여서 가하고 2M Na₂CO₃ 수용액 (0.8 ml, 1.76 mmol)을 가하였다. 촉매량의 Pd(PPh₃)₄ (51 mg)을 가한 후, 80 °C에서 6시간 동안 반응시켰다.

<117> 물 (20 ml)을 가하고 에틸 아세테이트 (20 ml ×2)로 추출한 후 소금물로 세척했다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 6:1)로 정제하여 목적화합물 290 mg (수율 90%)을 수득했다.

<118> ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.94 (s, 3H), 6.93 (t, 1H), 7.14-7.34 (m, 4H), 7.99 (m, 1H)

<119> 5-(3-플루오로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<120> ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.85 (s, 3H), 6.69 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H)

<121> 5-(4-플루오로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<122> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.92 (s, 3H) , 6.68 (d, 1H) , 7.12 (dd, 2H) , 7.24 (d, 1H) , 7.76 (dd, 2H)

<123> 5-페닐퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<124> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.91 (s, 3H) , 6.74 (d, 1H) , 7.25 (d, 1H) , 7.35-7.46 (m, 3H) , 7.81 (m, 2H)

<125> 5-(2-클로로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<126> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.39 (s, 3H) , 7.21 (d, 1H) , 7.28 (m, 2H) , 7.34 (dd, 1H) , 7.46 (dd, 1H) , 7.99 (dd, 1H)

<127> 5-(3-클로로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<128> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.92 (s, 3H) , 6.75 (d, 1H) , 7.24 (d, 1H) , 7.33 (d, 2H) , 7.65 (d, 1H) , 7.76 (d, 1H)

<129> 5-(2-메틸페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<130> ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 2.52 (s, 3H) , 3.91 (s, 3H) , 6.63 (d, 1H) , 7.25-7.29 (m, 4H) , 7.77-7.73 (m, 1H)

<131> 5-(3-메틸페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<132> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.42 (s, 3H) , 3.94 (s, 3H) , 6.74 (d, 1H) , 7.18 (d, 1H) , 7.26 (d, 1H) , 7.33 (dd, 1H) , 7.60 (d, 1H) , 7.64 (s, 1H)

<133> 5-(4-메틸페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<134> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.31 (s, 3H) , 3.84 (s, 3H) , 6.61 (d, 1H) , 7.15 (d, 2H) , 7.17 (d, 1H) , 7.60 (d, 2H)

<135> 5-(2-트라이플루오로메틸페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<136> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.92 (s, 3H) , 6.79 (d, 1H) , 7.26 (d, 1H) , 7.50 (t, 1H) , 7.62 (t, 1H) , 7.80 (dd, 2H)

<137> 5-(4-트라이플루오로메틸페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<138> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.93 (s, 3H) , 6.85 (d, 1H) , 7.27 (d, 2H) , 7.67 (d, 2H) , 7.89 (d, 2H)

<139> 5-(2-메톡시페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<140> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.91 (s, 3H) , 3.95 (s, 3H) , 6.97 (d, 1H) , 7.03 (d, 1H) , 7.06 (d, 1H) , 7.26 (d, 1H) , 7.32 (m, 1H) , 8.01 (dd, 1H)

<141> 5-(3-메톡시페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<142> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.86 (s, 3H) , 3.91 (s, 3H) , 6.73 (d, 1H) ,
6.73-6.92 (m, 1H) , 7.24 (d, 1H) , 7.29-7.36 (m, 3H)

<143> 5-(4-메톡시페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<144> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.85 (s, 3H) , 3.91 (s, 3H) , 6.61 (d, 1H) , 6.94 (d,
1H) , 7.24 (d, 1H) , 7.71 (d, 2H)

<145> 5-(3-나이트로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<146> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.95 (s, 3H) , 6.91 (d, 1H) , 7.29 (d, 1H) , 7.71 (dd,
1H) , 7.98 (dd, 1H) , 8.31 (dd, 1H) , 8.51 (d, 1H)

<147> 5-(2-에틸페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<148> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (t, 3H) , 2.86 (q, 2H) , 3.91 (s, 3H) , 6.60 (d,
1H) , 7.24-7.36 (m, 4H) , 7.65 (d, 1H)

<149> 5-(2-에톡시페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<150> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.53 (t, 3H) , 3.91 (s, 3H) , 4.17 (q, 2H) , 6.95 (d,
1H) , 7.03 (dd, 1H) , 7.07 (d, 1H) , 7.29 (m, 2H) , 8.02 (dd, 1H)

<151> 5-(2-아이소프로폭시페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<152> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (d, 6H) , 3.91 (s, 3H) , 4.71 (m, 1H) , 6.99 (m, 2H) , 7.08 (d, 1H) , 7.25 (d, 1H) , 7.29 (dd, 1H) , 8.02 (dd, 1H)

<153> 5-(2-페녹시페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<154> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.91 (s, 3H) , 6.93 (d, 1H) , 7.00 (m, 3H) , 7.13 (dd, 1H) , 7.20-7.38 (m, 5H) , 8.10 (dd, 1H)

<155> 5-(2,3-다이클로로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<156> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.93 (s, 3H) , 7.23-7.33 (m, 3H) , 7.48 (dd, 1H) , 7.90 (dd, 1H)

<157> 5-(3,5-다이클로로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<158> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.93 (s, 3H) , 6.78 (d, 1H) , 7.25 (d, 1H) , 7.33 (dd, 1H) , 7.65 (d, 2H)

<159> 5-(3,5-다이메틸페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<160> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.36 (s, 6H) , 3.92 (s, 3H) , 6.70 (d, 1H) , 6.99 (s, 1H) , 7.24 (d, 1H) , 7.41 (s, 2H)

<161> 5-(2,5-다이메톡시페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<162> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.85 (s, 3H) , 3.90 (s, 3H) , 3.91 (s, 3H) , 6.87 (m, 2H) , 7.05 (d, 1H) , 7.25 (s, 1H) , 7.54 (d, 1H)

<163> 5-(2-플루오로-5-메틸페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<164> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.38 (s, 3H) , 3.93 (s, 3H) , 6.91 (t, 1H) , 7.02 (m, 1H) , 7.11 (m, 1H) , 7.27 (d, 1H) , 7.78 (d, 1H)

<165> 5-(2-메틸-5-플루오로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<166> ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 2.48 (s, 3H) , 3.92 (s, 3H) , 6.67 (m, 2H) , 7.20 (m, 1H) , 7.27 (d, 1H) , 7.49 (dd, 1H)

<167> 5-(2-메톡시-5-플루오로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<168> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.92 (s, 3H) , 3.93 (s, 3H) , 6.90 (dd, 1H) , 7.00 (m, 1H) , 7.07 (d, 1H) , 7.25 (d, 1H) , 7.71 (dd, 1H)

<169> 5-(2-메톡시-5-클로로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<170> ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 3.93 (s, 3H) , 3.94 (s, 3H) , 6.90 (d, 1H) , 7.05 (d, 1H) , 7.26 (m, 1H) , 7.98 (d, 1H)

<171> 5-(2,6-다이플루오로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<172> 메틸 5-브로모-2-피로에이트 (300 mg, 1.46 mmol)과 2,6-다이플루오로페닐 보론 산 (277.3 mg, 1.76 mmol)을 DME (8 ml)에 녹이고, Ba(OH)₂·H₂O (416 mg, 2.20 mmol)을 H₂O (2.7 ml)에 녹여서 가하였다. 촉매량의 Pd(dppf)·CH₂Cl₂ (56 mg)을 가한 후, 80 °C에서 12시간 동안 반응시켰다.

<173> 물 (20 ml)을 가하고 에틸 아세테이트 (20 ml ×2)로 추출한 후 소금물로 세척했다. 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시킨 후, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 20:1)로 정제하여 목적화합물 35 mg (수율 10%)을 수득했다.

<174> ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 3.93 (s, 3H), 6.90 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 2H)

<175> 5-(2,3-다이플루오로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<176> ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 3.93 (s, 3H), 6.97 (dd, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.75 (m, 1H)

<177> 5-(2,5-다이플루오로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<178> ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 3.93 (s, 3H), 6.95-7.17 (m, 3H), 7.27 (d, 1H), 7.68 (m, 1H)

<179> 5-(3,5-다이플루오로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<180> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.93 (s, 3H) , 6.78 (d, 1H) , 6.81 (m, 1H) , 7.25 (d, 1H) , 7.29 (m, 2H)

<181> 5-(2,5-다이클로로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<182> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.93 (s, 3H) , 7.21-7.28 (m, 2H) , 7.26 (d, 1H) , 7.39 (d, 1H) , 7.98 (d, 1H)

<183> 5-(2,6-다이메틸페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<184> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.35 (s, 3H) , 2.37 (s, 3H) , 3.91 (s, 3H) , 6.56 (d, 1H) , 7.18 (m, 2H) , 7.27 (d, 1H) , 7.48 (dd, 1H)

<185> 5-(2,3-다이메틸페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<186> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.34 (s, 3H) , 2.37 (s, 3H) , 3.91 (s, 3H) , 6.55 (d, 1H) , 7.13-7.21 (m, 2H) , 7.27 (d, 1H) , 7.48 (dd, 1H)

<187> 5-(2,5-다이메틸페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<188> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.36 (s, 3H) , 2.47 (s, 3H) , 3.92 (s, 3H) , 6.61 (d, 1H) , 7.08 (d, 1H) , 7.15 (d, 1H) , 7.27 (d, 1H) , 7.59 (s, 1H)

<189> 5-(2,6-다이메톡시페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<190> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.80 (s, 6H) , 3.89 (s, 3H) , 6.60 (m, 3H) , 7.29 (m, 2H)

<191> 5-(2,3-다이메톡시페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<192> ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 3.87 (s, 3H) , 3.90 (s, 3H) , 3.91 (s, 3H) , 6.92 (dd, 1H) , 7.08 (d, 1H) , 7.13 (dd, 1H) , 7.27 (d, 1H) , 7.57 (dd, 1H)

<193> 5-(2-클로로-6-플루오로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<194> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.93 (s, 3H) , 6.79 (dd, 1H) , 7.10 (m, 1H) , 7.25-7.34 (m, 3H)

<195> 5-(2-메톡시-5-브로모페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<196> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.93 (s, 3H) , 3.94 (s, 3H) , 6.85 (d, 1H) , 7.04 (d, 1H) , 7.25 (d, 1H) , 7.39 (dd, 1H) , 8.11 (d, 1H)

<197> 5-(2-하이드록시-5-클로로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<198> 5-(2-메톡시-5-클로로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (200 mg, 0.75 mmol)를 CH_2Cl_2 (3 ml)에 녹인 후, BBr_3 (1M CH_2Cl_2 용액) 1.65 ml (1.65 mmol)를 0 °C에서 가하고 상온에서 3시간동안 반응시켰다.

<199> NaHCO_3 수용액 20 ml를 가하고 에틸 아세테이트 (30 ml \times 2)로 추출한 후 소금물로 세척했다. 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 20:1)로 정제하여 목적 화합물 121 mg (수율 64%)을 수득했다.

<200> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.93 (s, 3H), 6.91 (m, 2H), 7.03 (br-s, 1H), 7.18 (dd, 1 H), 7.29 (d, 1H), 7.68 (d, 1H)

<201> 5-(2-메톡시-5-클로로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<202> 5-(2-하이드록시-5-클로로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (100 mg, 0.4 mmol)를 DMF (1.5 ml)에 녹이고, K_2CO_3 (82 mg, 0.59 mmol)과 아이오도에탄 (38 μ l, 0.47 mmol)을 넣고 상온에서 3시간동안 반응시켰다.

<203> 물 (20 ml)을 가하고 에틸 아세테이트 (20 ml \times 2)로 추출한 후 소금물로 세척했다. 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸 아세테이트 = 10:1)로 정제하여 목적화합물 84 mg (수율 75%)을 수득했다.

<204> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.54 (t, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 6.88 (d, 1 H), 7.09 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.98 (d, 1H)

<205> 5-(2-아이소프로폭시-5-클로로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터

<206> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.67 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.89 (d, 1H)

<207> <실시에 1> [5-(2-플루오로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘 메탄설포네이트의 제조

<208> 메탄올 (100 ml)에 Na (4.6 g, 0.2 mol)을 천천히 가하였다. 여기에 구아니딘 하이드로클로라이드 (19.1 g, 0.2 mol)을 가하고 상온에서 1시간 동안 교반시켰다. 석출된 흰색 고체를 여과해서 제거하여 2M의 프리 구아니딘 (free guanidine base) 메탄올 용액을 제조하였다.

<209> 5-(2-플루오로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (200 mg, 0.91 mmol)을 메탄올 (4 ml)에 녹인 후 2M 구아니딘 (2.7 ml, 5.4 mmol) 메탄올 용액을 가하고 12시간 동안 가열환류시켰다. 반응 혼합물을 포화 소금물 (20 ml)에 가하고 에틸 아세테이트 (30 ml x 3)로 추출하였다. 유기층을 10% 소금물로 세척하고 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세톤 (4 ml)에 녹이고 메탄설포산 (0.2 ml)을 가한 후 0°C 로 냉각시켜 고체로 석출시킨다. 생성된 고체를 여과하여 목적화합물 169 mg (수율 54%)을 얻었다.

<210> ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.39 (s, 3H), 7.14 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 7.55-7.39 (m, 3H), 7.69 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 8.13-8.08 (m, 1H), 8.41 (s-br, 4H), 11.19 (s-br, 1H)

<211> <실시예 2> [5-(3-플루오로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<212> 5-(3-플루오로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (250 mg, 1.14 mmol)을 DMF (3 ml)에 녹인 후 실시예 1에서 제조한 2M 구아니딘 용액 (3.4 ml, 6.8 mmol)을 가하고 상온에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 소금물 (20 ml)에 가하고 에틸 아세테이트 (30 ml x 3)로 추출하였다. 유기층을 10% 소금물로 세척하고 무수 $MgSO_4$ 로 건조시킨 후 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5% 메탄올 /다이클로로메탄)로 정제하여 목적화합물 252 mg (수율 89%)을 얻었다.

<213> 1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 6.95 (d, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.67 (m, 2H)

<214> <실시예 3> [5-(4-플루오로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<215> 5-(4-플루오로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (220 mg, 1.0 mmol)을 메탄올 (4 ml)에 녹인 후 실시예 1에서 제조한 2M 구아니딘 용액 (3.0 ml, 6.0 mmol)을 가하고 12시간 동안 가열환류시켰다. 반응 혼합물을 포화 소금물 (20 ml)에 가하고 에틸 아세테이트 (30 ml x 3)로 추출하였다. 유기층을 10% 소금물로 세척하고 무수 $MgSO_4$ 로 건조시킨 후 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5% 메탄올 /다이클로로메탄)로 정제하여 목적화합물 127 mg (수율 51%)을 얻었다.

<216> ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 6.99 (d, 1H) , 7.07 (d, 1H) , 7.29 (dd, 2H) , 7.82 (dd, 2H)

<217> <실시예 4> [5-페닐퓨란-2-일카보닐]구아니딘 메탄설포네이트의 제조

<218> 5-페닐퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (128 mg, 0.63 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (1.89 ml, 3.78 mmol)을 사용하여 상기 실시예 1과 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 66 mg (수율 46%)을 얻었다.

<219> ^1H NMR (200MHz, D_2O) δ 2.81 (s, 3H) , 6.97 (d, 1H, $J=3.7$ Hz) , 7.45 (d, 1H, $J=3.7$ Hz) , 7.52-7.46 (m, 3H) , 7.85-7.80 (m, 2H)

<220> <실시예 5> [5-(2-클로로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<221> 5-(2-클로로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (167 mg, 0.71 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (2.1 ml, 4.2 mmol)을 사용하여 상기 실시예 2와 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 176 mg (수율 94%)을 얻었다.

<222> ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7.22 (m, 2H) , 7.32 (dd, 1H) , 7.42 (dd, 1H) , 7.50 (d, 1H) , 8.13 (d, 1H)

<223> <실시예 6> [5-(3-클로로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<224> 5-(3-클로로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (265 mg, 1.12 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (3.4 ml, 6.8 mmol)을 사용하여 상기 실시예 3과 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 139 mg (수율 47%)을 얻었다.

<225> ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 6.89 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.22-7.34 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.83 (s, 1H)

<226> <실시예 7> [5-(4-클로로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘 메탄설포네이트의 제조

<227> 5-(4-클로로페닐)퓨란-2-카복실산 (208 mg, 0.93 mmol)을 THF (5 ml)에 녹인 후 1,1'-카보닐다이이미다졸 (CDI) (182 mg, 1.12 mmol)을 가하고 상온에서 30분 동안 반응시켰다. 실시예 1에서 제조한 2M 구아니딘 용액 (2.73 ml, 5.45 mmol)을 가하고 상온에서 12시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 소금물 (20 ml)에 가하고 에틸 아세테이트 (30 ml x 3)로 추출하였다. 유기층을 10% 소금물로 세척하고 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 아세톤 (4 ml)에 녹이고 메탄설포산 (0.2 ml)을 가한 후 0°C 로 냉각시켜 고체로 석출시켰다. 생성된 고체를 여과하여 목적화합물 234 mg (수율 70%)을 얻었다.

<228> ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.81 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.75 (d, 2H)

<229> <실시예 8> [5-(2-메틸페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘 메탄설포네이트의 제조

<230> 5-(2-메틸페닐)퓨란-2-카복실산 (200 mg, 1.0 mmol)과 CDI (193 mg, 1.19 mmol), 2M 구아니딘 메탄올 용액 (2.97 ml, 5.94 mmol)을 사용하여 상기 실시예 7과 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 316 mg (수율 94%)을 얻었다.

<231> ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.21 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 6.57 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 7.07 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 7.07 (m, 3H), 7.80 (m, 1H)

<232> <실시예 9> [5-(3-메틸페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<233> 5-(3-메틸페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (215 mg, 1.0 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (3 ml, 6.0 mmol)을 사용하여 상기 실시예 3과 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 96 mg (수율 39%)을 얻었다.

<234> ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 2.41 (s, 3H), 6.86 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.73 (s, 1H)

<235> <실시예 10> [5-(4-메틸페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘 메탄설포네이트의 제조

<236> 5-(4-메틸페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (233 mg, 1.08 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (3.2 ml, 6.4 mmol)을 사용하여 상기 실시예 1과 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 52 mg (수율 14%)을 얻었다.

<237> ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 2.54 (s, 6H), 7.41 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.53 (br-s, 4H)

<238> <실시예 11> [5-(2-트라이플루오로메틸페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘 메탄설포네이트의 제조

<239> 5-(2-트라이플루오로메틸페닐)퓨란-2-카복실산 (312 mg, 1.22 mmol)과 CDI (237 mg, 1.46 mmol), 2M 구아니딘 메탄올 용액 (3.7 ml, 7.4 mmol)을 사용하여 상기 실시예 7과 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 190 mg (수율 62%)을 얻었다.

<240> ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.36 (s, 3H), 7.07 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 7.69 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 7.97-7.73 (m, 4H), 8.34 (s-br, 4H), 11.25 (s-br, 1H)

<241> <실시예 12> [5-(3-트라이플루오로메틸페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘 메탄설포네이트의 제조

<242> 5-(3-트라이플루오로메틸페닐)퓨란-2-카복실산 (200 mg, 0.78 mmol)과 CDI (152 mg, 0.93 mmol), 2M 구아니딘 메탄올 용액 (2.3 ml, 4.6 mmol)을 사용하여 상기 실시예 7과 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 212 mg (수율 69%)을 얻었다.

<243> ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.34 (s, 3H), 7.54 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 7.67 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 7.84-7.76 (m, 2H), 8.28 (m, 2H), 8.34 (s-br, 4H)

<244> <실시예 13> [5-(4-트라이플루오로메틸페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<245> 5-(4-트라이플루오로메틸페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (252 mg, 0.93 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (2.8 ml, 5.6 mmol)을 사용하여 상기 실시예 3과 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 98 mg (수율 35%)을 얻었다.

<246> ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 7.22 (s, 1H) , 7.27 (d, 1H) , 7.82 (d, 2H) , 8.03 (d, 2H)

<247> <실시예 14> [5-(2-메톡시페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘 메탄설포네이트의 제조

<248> 5-(2-메톡시페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (191 mg, 0.82 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (2.5 ml, 5.0 mmol)을 사용하여 상기 실시예 3과 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 104 mg (수율 49%)을 얻었다.

<249> ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 3.97 (s, 3H) , 7.03-7.11 (m, 3H) , 7.23 (d, 1H) , 7.33 (m, 1H) , 8.10 (dd, 1H)

<250> <실시예 15> [5-(3-메톡시페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘 메탄설포네이트의 제조

<251> 5-(3-메톡시페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (200 mg, 0.86 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (2.6 ml, 5.2 mmol)을 사용하여 상기 실시예 1과 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 12 mg (수율 4%)을 얻었다.

<252> ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.34 (s, 3H) , 3.85 (s, 3H) , 7.07 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$) , 7.36 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$) , 7.56-7.43 (m, 3H) , 7.66 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$) , 8.36 (s-br, 4H) , 11.07 (s-br, 1H)

<253> <실시예 16> [5-(4-메톡시페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘 메탄설포네이트의 제조

<254> 5-(4-메톡시페닐)퓨란-2-카복실산 (97 mg, 0.44 mmol)과 CDI (86 mg, 0.53 mmol), 2M 구아니딘 메탄올 용액 (1.3 ml, 2.6 mmol)을 사용하여 상기 실시예 7과 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 111 mg (수율 71%)을 얻었다.

<255> ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.20 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 6.96 (d, 2H, $J=9\text{Hz}$), 7.02 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 7.54 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 7.77 (d, 2H, $J=9\text{Hz}$), 8.19 (s-br, 4H), 11.51 (s-br, 1H)

<256> <실시예 17> [5-(2-나이트로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘 메탄설포네이트의 제조

<257> 5-(2-나이트로페닐)퓨란-2-카복실산 (200 mg, 0.86 mmol)과 CDI (167 mg, 1.03 mmol), 2M 구아니딘 메탄올 용액 (2.6 ml, 5.2 mmol)을 사용하여 상기 실시예 7과 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 146 mg (수율 62%)을 얻었다.

<258> ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.38 (s, 3H), 7.13 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 7.70 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 7.79 (t, 1H, $J=9\text{Hz}$, 6Hz), 7.96 (t, 1H, $J=9\text{Hz}$, 6Hz), 7.99 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$), 8.09 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$), 8.36 (s-br, 4H), 11.84 (s-br, 1H),

<259> <실시예 18> [5-(3-나이트로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<260> 5-(3-나이트로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (100 mg, 0.4 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (1.2 ml, 2.4 mmol)을 사용하여 상기 실시예 3과 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 49 mg (수율 45%)을 얻었다.

<261> ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.38 (d, 1H, $J=3.3\text{Hz}$) , 7.45 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$) ,
7.79 (t, 1H) , 8.24 (t, 2H) , 8.55 (s, 1H)

<262> <실시예 19> [5-(4-나이트로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<263> 5-(4-나이트로페닐)퓨란-2-카복실산 (300 mg, 1.29 mmol)과 CDI (250 mg, 1.54 mmol) , 2M 구아니딘 메탄올 용액 (3.9 ml, 7.8 mmol)을 사용하여 상기 실시예 7과 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 205 mg (수율 58%)을 얻었다.

<264> ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 7.02 (br-s, 2H) , 7.08 (d, 1H) , 7.65 (br-s, 1H) ,
8.00 (d, 2H) , 8.31 (d, 2H)

<265> <실시예 20> [5-(2-아미노페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<266> 5-(2-아미노페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (223 mg, 1.03 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (3.1 ml, 6.2 mmol)을 사용하여 상기 실시예 2와 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 235 mg (수율 94%)을 얻었다.

<267> ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 6.70-6.75 (m, 2H) , 6.83 (dd, 1H) , 7.09 (m, 1H) ,
7.21 (d, 1H) , 7.56 (dd, 1H)

<268> <실시예 21> [5-(3-아미노페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<269> 5-(3-아미노페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (83 mg, 0.38 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (1.15 ml, 2.3 mmol)을 사용하여 상기 실시예 2와 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 75 mg (수율 81%)을 얻었다.

<270> ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 6.69 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.11-7.22 (m, 4H)

<271> <실시예 22> [5-(4-아미노페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<272> 5-(4-아미노페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (159 mg, 0.73 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (2.2 ml, 4.4 mmol)을 사용하여 상기 실시예 2와 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 150 mg (수율 84%)을 얻었다.

<273> ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 6.59 (d, 1H), 6.73 (dd, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.60 (dd, 2H)

<274> <실시예 23> [5-(2-에틸페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<275> 5-(2-에틸페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (188 mg, 0.82 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (2.5 ml, 5.0 mmol)을 사용하여 상기 실시예 3과 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 68 mg (수율 32%)을 얻었다.

<276> ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 1.22 (t, 3H), 2.90 (q, 2H), 6.68 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.73 (d, 1H)

<277> <실시예 24> [5-(2-에톡시페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<278> 5-(2-에톡시페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (207 mg, 0.84 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (2.5 ml, 5.0 mmol)을 사용하여 상기 실시예 3과 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 93 mg (수율 40%)을 얻었다.

<279> ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 1.53 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.01-7.09 (m, 3H), 7.21 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 8.11 (dd, 1H)

<280> <실시예 25> [5-(2-아이소프로폭시페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<281> 5-(2-아이소프로폭시페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (215 mg, 0.83 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (2.5 ml, 5.0 mmol)을 사용하여 상기 실시예 2와 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 231 mg (수율 95%)을 얻었다.

<282> ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 1.42 (d, 6H), 4.79 (m, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 8.11 (dd, 1H)

<283> <실시예 26> [5-(2-페녹시페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<284> 5-(2-페녹시페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (256 mg, 0.87 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (2.6 ml, 5.2 mmol)을 사용하여 상기 실시예 2와 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 251 mg (수율 88%)을 얻었다.

<285> ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 6.94-7.02 (m, 4H), 7.13 (m, 2H), 7.26-7.38 (m, 4H), 8.22 (dd, 1H)

<286> <실시예 27> [5-(2,6-다이플루오로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<287> 5-(2,6-다이플루오로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (40 mg, 0.17 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (0.5 ml, 1.0 mmol)을 사용하여 상기 실시예 2와 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 35 mg (수율 79%)을 얻었다.

<288> ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 6.86 (d, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.39 (m, 1H)

<289> <실시예 28> [5-(3,5-다이플루오로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<290> 5-(3,5-다이플루오로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (245 mg, 1.03 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (3.1 ml, 6.2 mmol)을 사용하여 상기 실시예 2와 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 243 mg (수율 89%)을 얻었다.

<291> ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 7.04 (d, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.49 (d, 2H)

<292> <실시예 29> [5-(2,4-다이플루오로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘 메탄설포네이트의 제조

<293> 5-(2,4-다이플루오로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (300 mg, 1.26 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (3.8 ml, 7.6 mmol)을 사용하여 상기 실시예 1과 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 369 mg (수율 81%)을 얻었다.

<294> ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.37 (s, 3H), 7.18 (t, 1H), 7.34 (ddd, 1H), 7.51 (ddd, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.37 (br-s, 4H), 11.17 (br-s, 1H)

<295> <실시예 30> [5-(2,5-다이플루오로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<296> 5-(2,5-다이플루오로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (200 mg, 0.84 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (2.5 ml, 5.0 mmol)을 사용하여 상기 실시예 2와 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 190 mg (수율 85%)을 얻었다.

<297> ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 6.96 (dd, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.88 (m, 1H)

<298> <실시예 31> [5-(2,3-다이플루오로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<299> 5-(2,3-다이플루오로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (100 mg, 0.42 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (1.3 ml, 2.6 mmol)을 사용하여 상기 실시예 2와 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 104 mg (수율 93%)을 얻었다.

<300> ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 6.96 (dd, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.89 (m, 1H)

<301> <실시예 32> [5-(2-클로로-6-플루오로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<302> 5-(2-클로로-6-플루오로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (48 mg, 0.19 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (0.6 ml, 1.2 mmol)을 사용하여 상기 실시예 2와 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 41 mg (수율 77%)을 얻었다.

<303> ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 6.75 (d, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.42 (m, 2H)

<304> <실시예 33> [5-(2-플루오로-5-메틸페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<305> 5-(2-플루오로-5-메틸페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (166 mg, 0.71 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (2.1 ml, 4.2 mmol)을 사용하여 상기 실시예 2와 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 161 mg (수율 87%)을 얻었다.

<306> ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 2.38 (s, 3H), 6.87 (t, 1H), 7.02-7.14 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H)

<307> <실시예 34> [5-(2-메틸-5-플루오로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<308> 5-(2-메틸-5-플루오로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (296 mg, 1.26 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (3.8 ml, 7.6 mmol)을 사용하여 상기 실시예 2와 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 299 mg (수율 91%)을 얻었다.

<309> ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 2.48 (s, 3H), 6.79 (d, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.68 (dd, 1H)

<310> <실시예 35> [5-(2-메톡시-5-플루오로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<311> 5-(2-메톡시-5-플루오로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (196 mg, 0.78 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (2.4 ml, 4.8 mmol)을 사용하여 상기 실시예 2와 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 187 mg (수율 87%)을 얻었다.

<312> ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 3.94 (s, 3H), 7.04 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H)

<313> <실시예 36> [5-(3,5-다이클로로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<314> 5-(3,5-다이클로로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (240 mg, 0.89 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (2.7 ml, 5.4 mmol)을 사용하여 상기 실시예 2와 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 200 mg (수율 75%)을 얻었다.

<315> ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 7.05 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.80 (d, 2H)

<316> <실시예 37> [5-(2,3-다이클로로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<317> 5-(2,3-다이클로로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (131 mg, 0.48 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (1.5 ml, 3.0 mmol)을 사용하여 상기 실시예 2와 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 120 mg (수율 84%)을 얻었다.

<318> ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 7.21 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H)

<319> <실시예 38> [5-(2,5-다이클로로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<320> 5-(2,5-다이클로로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (135 mg, 0.5 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (1.5 ml, 3.0 mmol)을 사용하여 상기 실시예 2와 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 125 mg (수율 84%)을 얻었다.

<321> ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 7.09 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.94 (d, 1H)

<322> <실시예 39> [5-(2-메톡시-5-클로로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<323> 5-(2-메톡시-5-클로로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (182 mg, 0.68 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (2.1 ml, 4.2 mmol)을 사용하여 상기 실시예 2와 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 184 mg (수율 92%)을 얻었다.

<324> ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 3.95 (s, 3H), 7.06 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H)

<325> <실시예 40> [5-(2-클로로-5-트라이플루오로메틸페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘 메탄설포네이트의 제조

<326> 5-(2-클로로-5-트라이플루오로메틸페닐)퓨란-2-카복실산 (242 mg, 0.83 mmol)과 CDI (148 mg, 0.91 mmol), 2M 구아니딘 메탄올 용액 (2.5 ml, 5.0 mmol)을 사용하여 상기 실시예 7과 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 320 mg (수율 90%)을 얻었다.

<327> ^1H NMR (200MHz, D_2O) δ 2.74 (s, 3H), 7.50 (d, 1H, $J=3.7$ Hz), 7.64 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 7.72 (d, 1H), 7.74-7.72 (m, 2H), 8.38 (s, 1H)

<328> <실시예 41> [5-(2,6-다이메틸페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘트의 제조

<329> 5-(2,6-다이메틸페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (185 mg, 0.8 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (2.4 ml, 4.8 mmol)을 사용하여 상기 실시예 2와 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 181 mg (수율 88%)을 얻었다.

<330> ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 2.34 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 6.60 (d, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H)

<331> <실시예 42> [5-(3,5-다이메틸페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<332> 5-(3,5-다이메틸페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (190 mg, 0.83 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (2.5 ml, 5.0 mmol)을 사용하여 상기 실시예 2와 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 197 mg (수율 92%)을 얻었다.

<333> ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 2.32 (s, 6H), 6.80 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.47 (s, 2H)

<334> <실시예 43> [5-(2,5-다이메틸페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<335> 5-(2,5-다이메틸페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (220 mg, 0.95 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (2.9 ml, 5.8 mmol)을 사용하여 상기 실시예 2와 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 230 mg (수율 94%)을 얻었다.

<336> ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 2.35 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 6.68 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.71 (s, 1H)

<337> <실시예 44> [5-(2,3-다이메틸페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘트의 제조

<338> 5-(2,3-다이메틸페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (191 mg, 0.83 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (2.5 ml, 5.0 mmol)을 사용하여 상기 실시예 2와 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 195 mg (수율 92%)을 얻었다.

<339> ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 2.34 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 6.60 (d, 1H), 7.11-7.20 (m, 3H), 7.52 (dd, 1H)

<340> <실시예 45> [5-(2,6-다이메톡시페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<341> 5-(2,6-다이메톡시페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (90 mg, 0.34 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (1.0 ml, 2.0 mmol)을 사용하여 상기 실시예 2와 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 51 mg (수율 53%)을 얻었다.

<342> ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 3.77 (s, 6H), 6.49 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.35 (d, 1H)

<343> <실시예 46> [5-(2,3-다이메톡시페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<344> 5-(2,3-다이메톡시페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (346 mg, 1.32 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (4.0 ml, 8.0 mmol)을 사용하여 상기 실시예 2와 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 317 mg (수율 83%)을 얻었다.

<345> ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 3.84 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.00 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H)

<346> <실시예 47> [5-(2,5-다이메톡시페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<347> 5-(2,5-다이메톡시페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (172 mg, 0.65 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (2.0 ml, 4.0 mmol)을 사용하여 상기 실시예 2와 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 143 mg (수율 76%)을 얻었다.

<348> ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 3.84 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.87 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.71 (d, 1H)

<349> <실시예 48> [5-(2-메톡시-5-브로모페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<350> 5-(2-메톡시-5-브로모페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (143 mg, 0.46 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (1.4 ml, 2.8 mmol)을 사용하여 상기 실시예 2와 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 138 mg (수율 89%)을 얻었다.

<351> ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 3.96 (s, 3H), 7.04 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 8.27 (s, 1H)

<352> <실시예 49> [5-(2-하이드록시-5-클로로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘 메탄설포네이트의 제조

<353> 5-(2-하이드록시-5-클로로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (167 mg, 0.66 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (2 ml, 4.0 mmol)을 사용하여 상기 실시예 1과 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 73 mg (수율 30%)을 얻었다.

<354> ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 2.68 (s, 3H), 6.91 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.99 (d, 1H)

<355> <실시예 50> [5-(2-에톡시-5-클로로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<356> 5-(2-에톡시-5-클로로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (72 mg, 0.26 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (0.77 ml, 1.54 mmol)을 사용하여 상기 실시예 2와 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 74 mg (수율 93%)을 얻었다.

<357> ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 1.54 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H)

<358> <실시예 51> [5-(2-아이소프로폭시-5-클로로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘의 제조

<359> 5-(2-아이소프로폭시-5-클로로페닐)퓨란-2-카복실산 메틸 에스터 (123 mg, 0.42 mmol)와 2M 구아니딘 메탄올 용액 (1.26 ml, 2.52 mmol)을 사용하여 상기 실시예 2와 같은 방법으로 반응하여 목적화합물 122 mg (수율 91%)을 얻었다.

<360> ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 1.42 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 4.78 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H)

<361> 본 발명에 의한 화학식 1의 화합물들에 대하여 하기와 같은 실험을 실시하여 여러 가지 약리작용을 조사하였다.

<362> <실험에 1> NHE-1 억제효과

<363> 시험물질들의 NHE-1 억제효과를 세포단계에서 측정하기 위하여 다음과 같은 실험을 실시하였다.

<364> CCL39에서 유래된 PS120 세포에 human NHE-1를 발현시켜 사용하였으며, 10% 소태아혈청과 1% 페니실린/스트렙토마이신 (100X solution), 1% L-글루타민 (200 mM 수용액)이 보충된 DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium) 배지에서 세포를 배양하였다. 직경 100 mm dish에서 약 80-90% 키운 PS120/NHE-1 세포를 트립신으로 처리한 후, PBS (phosphate buffer saline)로 1회, Na-free buffer (138.2 mM Choline chloride, 4.9 mM KCl, 1.5 mM $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 1.2 mM $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 1.2 mM KH_2PO_4 , 15 mM D-glucose, 20 mM HEPES, at pH 7.4)으로 1회 세척하였다. 이것을 원심분리하여 침전물을 20 mM NH_4Cl 및 10 μM BCECF-AM (2',7'-bis(2-carboxyethyl)-5,6-carboxy-fluorescein acetoxymethyl ester)을 함유하는 Na-free buffer에 부유시킨 후, 37 °C CO_2 배양기에서 30분간 배양시켰다. NH_4Cl 을 제거하고 동시에 세포 밖에 남아있는 BCECF-AM를 세척해주기 위해, PS120/NHE-1 세포를 원심분리한 후 Na-free buffer로 1회 세척하고, 세포수가 2.5×10^4 cells/ $10 \mu\text{l}$ 되도록 부유액을 만들어 4°C의 암실에 보관하였다. 96-Well plate에 $180 \mu\text{l}$ HBS buffer (137 mM NaCl, 4.9 mM KCl, 1.5 mM $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 1.2 mM $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 1.2 mM KH_2PO_4 , 15 mM D-glucose, 20 mM HEPES, at pH7.4)와 DMSO 또는 DMSO에 녹인 화합물 (0.03 - 10 μM) $10 \mu\text{l}$ 씩을 분주하여 잘 섞어준 후, 마지막으로 세포내 산성화가 유발된 PS120/NHE-1 세포를 $10 \mu\text{l}$ 씩 첨가하여 교반시켰다. 세포를 첨가하고 4분 후에

96-well plate용 형광분광광도계 (XEMINI-XS; Molecular Device)를 사용하여 형광 (Excitation 485/444 nm, Emission 535 nm)을 측정하였다. 측정된 형광값은 high-K⁺/nigericin technique을 이용하여 pH로 환산하였다. NH₄Cl prepulse로 세포내 산성화를 유발시킨 세포는 NHE-1의 작동에 의해 세포내 산성화가 다시 정상으로 회복되게 되는데, 이때 세포내 산성화의 회복을 50% 억제시키는 화합물의 농도를 구하여 (IC₅₀ 값) NHE-1에 대한 억제효과를 측정하였다. 대조물질로는 cariporide를 사용하여 실험하였다.

실험결과 는 하기 표 1에 나타내었다.

【표 1】

NHE-1에 대한 억제작용					
화합물	IC ₅₀ (μM)	화합물	IC ₅₀ (μM)	화합물	IC ₅₀ (μM)
cariporide	1.0	실시예 18	> 30	실시예 36	0.3
실시예 1	5.1	실시예 19	> 30	실시예 37	1.5
실시예 2	1.9	실시예 20	13.0	실시예 38	0.09
실시예 3	17.0	실시예 21	> 30	실시예 39	0.06
실시예 4	4.4	실시예 22	> 30	실시예 40	> 30
실시예 5	0.4	실시예 23	0.5	실시예 41	2.8
실시예 6	0.6	실시예 24	0.9	실시예 42	2.3
실시예 7	52.7	실시예 25	1.1	실시예 43	0.5
실시예 8	0.5	실시예 26	0.5	실시예 44	3.4
실시예 9	2.6	실시예 27	> 30	실시예 45	> 30
실시예 10	> 30	실시예 28	0.6	실시예 46	> 30
실시예 11	2.9	실시예 29	21.3	실시예 47	3.4
실시예 12	13.8	실시예 30	0.6	실시예 48	0.1
실시예 13	> 30	실시예 31	6.1	실시예 49	0.06
실시예 14	1.0	실시예 32	> 30	실시예 50	0.06
실시예 15	10.9	실시예 33	0.8	실시예 51	0.07
실시예 16	> 30	실시예 34	0.2		
실시예 17	8.1	실시예 35	0.2		

상기 표 1에서 보듯이 대조물질인 cariporide는 1.0 μM의 IC₅₀를 나타내어 NHE-1에 대한 우수한 억제효과를 나타냈다. 실시예 2, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 14, 23, 24, 25, 26, 28, 30, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 43, 44, 47, 48, 49, 50

및 51의 화합물들은 5 μ M 이하의 IC₅₀를 나타내어 cariporide와 유사하거나 우수한 NHE-1 억제효과를 나타내었다. 특히 실시예 5, 6, 8, 14, 23, 24, 26, 28, 30, 33, 34, 35, 36, 38, 39, 43, 48, 49, 50 및 51의 화합물들은 1 μ M 이하의 IC₅₀를 나타내어 NHE-1 억제효과가 cariporide 보다 유사하거나 유의성있게 우수하였으며 실시예 38, 39, 48, 49, 50 및 51의 화합물들은 0.1 μ M 이하의 IC₅₀로 cariporide보다 10 배 이상 우수한 NHE 억제효과를 나타내었다.

<368> 본 발명의 화합물들은 NHE-1에 대하여 강력한 억제효과를 나타냈으므로, NHE-1 억제를 통하여 허혈/재관류 손상에 대한 보호제로서 사용될 수 있을 것이다.

<369> <실험예 2> NHE-3 억제효과

<370> 시험물질들의 NHE-1 에 대한 선택성을 측정하기 위하여 다음과 같이 NHE-3에 대한 억제효과 실험을 실시하였다.

<371> NHE-3를 발현하는 PS-120 세포주를 제작하여 상기 실험예 1과 같은 방법으로 NHE-3에 대한 화합물의 억제효과를 측정하였다.

<372> 【표 2】

NHE-3에 대한 억제작용			
화합물	Inhibition at 30 μ M	화합물	Inhibition at 30 μ M
실시예 1	16.8%	실시예 6	0%
실시예 2	0%	실시예 12	19.6%
실시예 4	0%	실시예 17	37.6%

<373> 본 발명의 화합물들은 NHE-1에 대하여 강력한 억제효과를 나타냈지만 NHE-3에 대해서는 30 μ M의 고농도에서도 약한 억제효과를 나타내었다. 특히 실시예 2, 4, 6의 화합물은 NHE-1에 대해 각각 1.9, 4.4, 0.6 μ M의 IC₅₀로 우수한 억제효과를 보였

지만 NHE-3에 대해서는 30 μ M의 고농도에서도 전혀 억제효과를 나타내지 않았다. 따라서 본 발명의 화합물들은 NHE-3에 대한 NHE-1의 선택성이 매우 높은 것을 알 수 있다.

<374> <실험예 3> 흰쥐의 적출 허혈심장에 대한 심장보호효과

<375> 본 발명에 의한 화학식 1의 화합물들이 적출심장에서 허혈 심장의 기능 회복을 증진시켜 심장보호작용을 나타내는지 알아보기 위하여, 흰쥐에 대하여 하기와 같은 적출심장 실험을 실시하였다.

<376> 숫컷 흰쥐 (300 - 450 g, 한국화학연구소 실험동물실)에 펜토바비탈 나트륨염 (Sodium pentobarbital)을 100 mg/kg을 복강내 주사하여 마취시킨후 헤파린 1000 U/kg을 정맥 투여하고 심장을 적출하였다. 구체적으로 기관에 캐놀라 (cannula, PE 240)를 삽입하고 설치류 호흡기 (rodent ventilator)를 이용해 인공호흡시키며, 그 상태에서 대동맥 캐놀라 (cannula)를 대동맥에 삽입하고 역행성 관류하에 심장을 적출해 랑겐돌프 기기 (Langendorff Apparatus)에 재빨리 매달고 심장에 붙어있는 불필요한 조직을 제거한 후, 정압 관류 (85 mmHg)하에서 95% O₂/ 5% CO₂로 포화된 37 °C의 생리액 (modified Krebs-Henseleit bicarbonate buffer (조성 <mM/L>: 116 NaCl, 4.7 KCl, 1.1 MgSO₄, 1.17 KH₂PO₄, 24.9 NaHCO₃, 2.52 CaCl₂, 8.32 Glucose, 2.0 Pyruvate)으로 관류시켰다. 에탄올과 증류수 혼합액 (1:1 vol/vol)으로 채운 고무 풍선 (latex balloon)이 연결된 금속 캐놀라를 폐정맥을 통해 좌심실에 삽입시키고 풍선에 전달되는 좌심실압을 압력 변압기 (pressure transducer)를 통해 등량적으로

(isovolumetric) 확대기 (Plugsys bridge amplifier)로 처리하여 기록계 (Linearcorder mark 8 WR 3500)에 기록하였다. 심장을 15분 동안 안정화시킨 후 좌심실 이완기말압 (LVEDP, left ventricular enddiastolic pressure)을 5 mmHg로 주고 이 풍선 부피를 전 실험 기간 동안 유지시켰다.

<377> 기조 (Baseline) 심장 수축 기능과 심박동수 (HR, heart rate) 및 관상혈류 (CF, coronary flow)를 측정하였다. 심장 수축 기능을 평가하는 지표인 좌심실 발생압 (LVDP, left ventricular developed pressure)은 좌심실 최대 수축기압 (LVSP, left ventricular peak systolic pressure)과 좌심실 이완기말압 (LVEDP, left ventricular end diastolic ptrssure)의 차이로 산출하였다. 생체내 심장과 달리 심장 박출량 (cardiac output)을 측정할 수 없는 랑겐돌프 심장 (Langendorff heart)에서 간접적으로 심장의 기능 (cardiac performance)을 알아보는 중요한 지표인 심박동수-압력의 곱 (Double product RPP (rate-pressure product))은 심박동수 (HR)에 좌심실 발생압 (LVDP)을 곱하여 계산하였다. 심장의 온도는 실험 전 기간에 걸쳐 심장을 95% O₂/ 5% CO₂가 지속적으로 공급되는 37℃의 생리액에 담금으로서 일정하게 유지하였다. 안정화후 심장은 용매 (0.04% dimethylsulfoxide, DMSO) 또는 일정 농도의 본 발명에 의한 화합물 또는 대조약물을 함유하는 용액으로 각각 10분 동안 관류시킨 후, 심장 수축 기능과 심박동수 (HR, heart rate) 및 관상혈류 (CF, coronary flow)를 재차 측정한 후 관류액 공급을 완전히 차단하여 30분 동안 전허혈 (global ischemia)을 유발하였다. 이후 30분 동안 관류액을 재관류한 후에 각 지표 (LVDP, HR, LVEDP, CF)를 재차 측정하였다. 음성대조군은 용매만을 투여하였으며, 대조물질로는 cariporide를 사용하였다.

<378> 【표 3】

화합물	농도 (μM)	LVDP ¹ × HR ² (%)	LVEDP ³ (mmHg)	화합물	농도 (μM)	LVDP× HR (%)	LVEDP (mmHg)
음성대조군		15.5	55.3	실시예 14	10	45.5	38.5
cariporide	1	39.3	36.4	실시예 17	10	39.7	34.0
	3	52.6	34.3	실시예 23	10	45.4	42.3
	10	73.5	22.4	실시예 24	10	45.3	14.0
실시예 1	10	42.7	5.7	실시예 25	10	43.5	25.3
실시예 2	1	44.2	39.8	실시예 26	10	2.7	32.0
	3	54.2	36.3		3	41.1	37.5
	10	78.3	21.8		10	63.3	18.8
실시예 4	1	33.4	59.7	실시예 30	10	64.2	21.7
	10	72.8	30.3	실시예 33	10	17.1	51.0
실시예 5	10	43.5	30.0	실시예 35	10	27.4	46.3
실시예 6	1	64.4	23.0	실시예 36	10	26.8	36.0
	3	66.8	27.7	실시예 37	10	39.9	16.3
	10	100.7	16.8	실시예 38	10	21.8	38.7
실시예 8	3	50.6	32.8	실시예 39	10	42.3	23.0
	10	93.2	16.5	실시예 42	10	50.3	12.7
실시예 9	10	75.0	22.9	실시예 49	1	41.1	35.8
실시예 11	10	66.1	18.7		3	57.2	36.6
					10	80.5	20.7
¹ ;좌심실압 (left ventricular developing pressure) ² ;심박동수 (heart rate) ³ ;좌심실이완기말압 (left ventricular end diastolic pressure)							

<379> 상기 표 3에서 볼 수 있듯이 흰쥐의 적출심장을 이용한 적출 허혈심장 실험에서, 음성대조군에서는 심장의 수축기능을 잘 반영하는 좌심실 발생압 (LVDP)과 심박동수의 곱 (Double Product parameter, LVDP × HR)으로부터 재관류후에 약물 투여전보다 심장의 수축기능이 15.5%로 현저히 저하되었음을 알 수 있으며, 허혈/재관류에 의한 심근의 contracture를 나타내어 심장보호작용의 또 다른 지표인 재관류 좌심실이완기말압도 5 mmHg에서 55.3 mmHg로 유의성있게 증가되었다.

<380> cariporide 10 μM 투여군은 재관류후의 심근 수축 기능 (LVDP × HR)이 허혈 유발전의 73.5%로 음성대조군에 비하여 현저히 증가되었고 좌심실이완기말압 (LVEDP)은 22.4 mmHg으로 음성대조군보다 유의성있게 낮았으며, 1 μM , 3 μM 투여군에서도 음

성대조군에 비해 유의성있게 허혈심장의 보호효과를 나타내었고 농도의존성이 있었다

<381> 본 발명의 화합물들은 우수한 적출 허혈심장 보호작용을 나타냈는데 실시예 2, 4, 6, 8, 9 및 49의 화합물은 cariporide와 비교하여 허혈/재관류 후의 심장기능 회복을 더욱 증대시켰다. 특히 실시예 2, 4, 6, 8 및 49의 화합물은 농도의존성을 나타냈으며 심장수축력, LVEDP 지표 모두에서 cariporide보다 우수하였다. 실시예 5, 11, 14, 23, 24, 25, 28, 30, 39 및 42의 화합물들은 심장수축력을 허혈 유발전의 40% 이상으로 음성대조군 (15.5%)에 비하여 유의성있게 회복시켰고, LVEDP지표에서도 유의성있는 보호효과를 나타냈다. 이와 같이 본 발명의 화합물들은 허혈/재관류 손상에 의한 심장기능의 회복을 증진시킴으로서 허혈성 심장에 대한 보호작용이 우수하므로, 허혈성 심혈관 질환에 관련된 질환의 예방 및 치료제로서 사용될 수 있다.

<382> <실험예 4> 흰쥐의 *in vivo* 허혈심장 모델에 대한 심장 보호작용

<383> 본 발명에 의한 화학식 1의 화합물들이 *in vivo* 허혈 심장을 보호하는 작용을 나타내는지 알아보기 위하여, 흰쥐에 대한 항허혈 효과 (Antiischemic effects)를 하기과 같은 실험을 통해 조사하였다.

<384> 수컷 흰쥐 (350~450 g, 한국화학연구소 실험동물실)에 펜토바비탈 (pentobarbital)을 75 mg/kg로 복강주사하여 쥐를 마취시켰다. 기관절개술 (tracheotomy)을 실시한 후 10 ml/kg의 일회 심박출량 (stroke volume), 분당 60

심박수로 인공호흡을 실시하였다. 대퇴정맥과 대퇴동맥에 캐놀러를 삽입하여 각각 약물 투여 및 혈압 측정에 이용하였다. 한편 허혈성 심근손상 모델에서 체온은 결과에 중요한 영향을 미치므로, 직장에 삽입한 체온 측정용 탐침 (probe)과 항온 피복 조절 유닛 (Homeothermic blanket control unit)를 사용하여 쥐의 체온을 37 °C로 일정하게 유지시켰다. 이후 실험기간 동안 쥐의 평균 동맥압 (mean arterial blood pressure)과 심박동수 (HR)를 계속해서 측정하였다. 이때 혈압 측정에는 슈타탐 P23XL 압력 변환기 (Statham P23XL pressure transducer, Grass Ins., MA, 미국)를 사용하고 심박동수 측정에는 심전도/심박동수 카플러 (ECG/RATE Coupler, Hugo Sachs Electronic, 독일)를 사용하였다. 또한 그래프텍 리니어코더 차트 리코더 (Graphtec Linearcorder WR 3310, Hugo Sachs Electronic)를 사용하여 모든 변화를 연속적으로 기록하였다.

<385>

좌관상 동맥은 셀리 (Selye H.)의 방법에 의해 하기와 같이 결찰시켰다. 즉, 좌 개흉술 (left thoracotomy)에 의해 쥐의 가슴 일부를 열고 왼손의 장지 (長指)로 마취된 흰쥐의 오른쪽 가슴에 압력을 가하여 심장을 외부로 밀어내어 왼손의 엄지와 검지 손가락으로 심장을 가볍게 고정시켰다. 이후 수술사 (5-0 silk ligature)가 부착된 봉합용 (suture) 바늘로 조심스럽게 좌심실 하행성 관상동맥 (left anterior descending coronary artery, LAD)을 포함하는 부분을 뜯은 뒤 재빨리 심장을 흉곽강 (thoracic cavity)에 재위치시키고 수술사 양끝을 외부에 위치시켰다. 수술사 양끝은 PE 튜브 (PE100, 2.5 cm)에 통과시킨 후 20분 동안 그대로 두어 안정화시켰다. 그 후 대퇴정맥에 삽입된 캐놀러를 통해 용매 (vehicle) 또는 약물을

투여하였으며, 약물의 효과가 충분히 나타나도록 30분간 그대로 두었다. 이 때, 대조군의 약물로는 cariporide를 사용하였다.

<386> 이후 실에 끼워 놓았던 PE 튜브를 심장에 밀어 넣고 튜브의 끝부분 실을 지혈 (hemostatic) 핀셋으로 당겨 PE 튜브를 관상동맥에 수직으로 밀착시켜 압력을 가하였으며, 45분 동안 그대로 두어 관상동맥을 결찰 (occlusion)시킨 뒤 지혈 핀셋을 제거하고 90분간 재관류시켰다.

<387> 상기 방법에 의해 관상동맥을 재결찰 (reocclusion)시키고, 1% 에반스 블루 용액 (Evans blue) 2 ml를 정맥투여하였다. 이후 펜토바비탈을 과량 정맥 투여하여 흰 쥐를 도살시키고 심장을 떼어내어 우심실과 양쪽 심방을 제거하였다. 좌심실은 심첨으로부터 5~6 개의 절편 (slice)으로 수평 절단하고, 절편 각각의 무게를 측정하였다. 심장 절편 각각의 표면은 콤팩트 미세 영상 측정장치 (compact micro vision system)인 하이-스코프 (Hi-scope)와 화상분석용 컴퓨터 프로그램 (Image pro plus)을 이용해 컴퓨터에 입력시키고, 이로부터 각 절편에서 푸른색으로 착색된 정상혈류 조직의 면적과 착색되지 않은 영역의 면적을 측정하였다. 각 절편의 총면적에 대하여 착색되지 않은 영역의 면적비를 구하고 여기에 각 절편의 무게를 곱하여 각 절편의 위험영역인 AAR (area at risk)을 계산하였다. 이렇게 구한 각 절편에 대한 AAR를 모두 합하고 이것을 전체 좌심실 무게로 나누어, 하기 수학적 식 1에 의해 AAR (%)을 구하였다.

<388> 【수학적 식 1】
$$\text{AAR (\%)} = (\text{각 절편에 대한 AAR의 합}) / (\text{전체 좌심실 무게}) \times 100$$

<389> 또한, 심장 절편을 1% 2,3,5-트리페닐테트라졸륨 클로라이드 인산 완충 용액 (2,3,5-triphenyltetrazolium chloride (TTC) phosphate buffer, 37 °C, pH 7.4)에서 15분 동안 배양시키고 10% 포르말린 (formalin) 용액에서 20~24시간 동안 고정 시켰다. 이렇게 함으로써 심근의 탈수소효소 (dehydrogenase)와 보조인자 (cofactor)인 NADH에 의해 2,3,5-트리페닐테트라졸륨 클로라이드가 환원되어 포르마잔 염료 (formazan dye)가 되므로, 조직의 정상 부위는 붉은 벽돌색 (brick-red color)을 띠게 된다. 반면 조직의 경색 부위에는 탈수소효소와 보조인자가 없으므로 2,3,5-트리페닐테트라졸륨 클로라이드가 환원되지 않고, 따라서 붉은 벽돌색을 띠지 않게 된다.

<390> 상기와 같이 2,3,5-트리페닐테트라졸륨 클로라이드에 의해 조직 부위가 착색되는지 여부에 의해 각 절편의 정상 영역 및 경색 영역 (Infarct zone)을 상기 AAR 측정시와 동일한 방법으로 구하였다. 이렇게 구한 각 절편에 대한 경색 영역을 모두 합하고 이것을 전체 AAR 무게 또는 전체 좌심실 무게로 나누어, 하기 수학적 식 2에 의해 IZ (%)를 구하였다. 이 실험 모델에 있어서는, IZ (%)가 낮을수록 경색부위가 적은 것이므로 시험물질의 항허혈 효과가 강한 것으로 판정하였다. 결과는 하기 표 4에 나타내었다.

<391> 【수학적 식 2】 $IZ (\%) = (\text{각 절편에 대한 경색 영역의 합}) / (\text{전체 좌심실 또는 전체 AAR의 무게}) \times 100$

<392> 【표 4】

랫트 *in vivo* 항허혈 효과 (심근경색 감소 효과)

화합물	심근경색율 (IZ/AAR ¹ , %)			
	0.1 mg/Kg	0.3 mg/kg	1.0 mg/kg	3.0 mg/kg
음성대조군	58.6			
cariporide	40.5	37.9	35.4	27.4
실시예 1		51.2		
실시예 2	41.2	37.6	31.8	25.7
실시예 4			49.6	
실시예 5			36.6	
실시예 6	52.7	44.9	40.4	
실시예 8			45.9	
실시예 9			40.3	
실시예 11		45.7		
실시예 14		54.2	33.3	
실시예 17		49.9		
실시예 23			37.7	
실시예 24			41.2	
실시예 25			43.0	
실시예 28	53.4	42.3	33.0	29.5
실시예 30			39.3	
실시예 34	43.3		34.7	
실시예 35	42.7		36.2	
실시예 36	52.4		34.7	
실시예 37			40.2	
실시예 38	48.7		27.5	
실시예 39	35.4	32.9	27.2	
실시예 42	28.4			
실시예 48	50.1			
실시예 49	43.5	41.5		
¹ : IZ/AAR (infarct zone/ area at risk)				

<393> 상기 표 4에서 볼 수 있듯이, 흰쥐를 이용한 *in vivo* 허혈심근 손상 모델에서도 본 발명의 화합물은 위험영역에 대한 심근경색율이 유의적으로 감소된 수치를 보였다. 구체적으로 용매 투여군은 위험영역 (AAR)에 대한 심근경색율 (IZ/AAR, %)이 58.6%로서 허혈에 의한 심근 손상이 매우 심한 것을 알 수 있고, 대조물질인 cariporide를 투여한 경우에는 심근경색율은 0.1, 0.3, 1.0 및 3.0 mg/Kg 투여에 의해 각각 40.5, 37.9, 35.4, 27.4%로서 농도의존적으로 유의성 있는 항허혈 작용을 나타냄을 알 수 있었다. 실시예 2, 5, 14, 23, 28, 30, 34, 35, 36, 38 및 39의 화합물

들은 1.0 mg/Kg 투여에 의해 40% 이하의 심근 경색율을 나타냄으로서 cariporide (35.4%) 와 유사하거나 더 우수한 심장보호효과를 나타내었다. 실시예 42의 화합물은 0.1 mg/kg의 투여로 28.4%의 경색율을 나타내어 매우 우수한 허혈심장 보호효과를 나타냈으며 실시예 49의 화합물은 0.1, 0.3 mg/kg 투여군에서 유의성있는 허혈심장 보호효과가 있었다. 실시예 6, 9, 24, 25의 화합물도 1.0 mg/kg 투여로 각각 40.4, 40.3, 41.2, 43.0%의 심근경색율을 나타내 음성대조군보다 유의성있는 감소를 나타냈으며, 실험예 3의 적출허혈심장 모델에서 cariporide 보다 우수한 심장기능 개선효과를 보였던 실시예 6의 화합물은 in vivo 모델에서는 cariporide 보다 심근경색율 감소효과가 약하였으나 농도의존성이 있었다. 실시예 2의 화합물은 실험예 3의 적출 허혈심장 모델에서 농도의존적으로 cariporide 보다 약간 우수한 심장기능 개선효과를 나타냈으며 in vivo 허혈 모델에서도 상기 표 4에서 보듯이 0.1 mg/Kg에서는 cariporide와 유사한, 0.3, 1.0, 3.0 mg/Kg 투여군에서는 cariporide 보다 우수한 심근경색율 감소효과를 나타냈다. NHE-1에 대한 억제효과가 cariporide (IC_{50} : 1.0 μ M) 보다 10배 이상 강력했던 실시예 38 (IC_{50} : 0.09 μ M) 과 39 (IC_{50} : 0.06 μ M)의 화합물은 1.0 mg/Kg 투여군에서 27.5 및 27.2%의 심근경색율을 나타내 35.4%의 cariporide 보다 유의적으로 우수한 효과를 나타냈으며, 특히 실시예 39의 화합물은 0.1 및 0.3 mg/Kg의 투여에 의해서도 각각 35.4 및 32.9%의 심근경색율로 허혈에 의한 심근경색 크기를 유의적으로 감소하였으며

cariporide보다 우수하였다. 실시예 2, 34, 35, 39, 42 및 49의 화합물들은 0.1 mg/kg의 저용량에서도 음성대조군 에 비하여 유의적인 효과를 나타냈다. 이와 같이 본 발명의 화합물들은 *in vivo* 허혈심장 모델에서 심근경색을 감소시킴으로서 허혈 심장에 대한 보호작용이 우수하므로, 심근경색, 부정맥, 협심증 등의 허혈성 심장질환의 예방 및 치료제로 사용할 수 있으며 관동맥우회술, 관동맥경피성형술 등 심장시술 시의 심장보호제 등으로 사용할 수 있다

<394> <실험예 5> 랫트에 대한 경구투여 급성 독성실험

<395> 한편, 화학식 1의 화합물의 급성 독성을 알아보기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

<396> 6주령의 특정병원부재 (SPF) SD계 랫트를 사용하여 급성독성실험을 실시하였다. 군당 2 마리씩의 동물에 실시예 1~47으로부터 얻어진 화합물을 각각 0.5 % 메틸셀룰로오스 용액에 현탁하여 10 mg/kg/15ml의 용량으로 단회 경구 투여하였다.

<397> 시험물질 투여 후 동물의 폐사 여부, 임상증상 및 체중변화 등을 관찰하고 혈액학적 검사와 혈액생화학적 검사를 실시하였으며 부검하여 육안으로 복강장기와 흉강장기의 이상여부를 관찰하였다.

<398> 시험 결과, 시험물질을 투여한 모든 동물에서 특기할 만한 임상증상은 없었고 폐사된 동물도 없었으며, 또한 체중변화, 혈액검사, 혈액생화학 검사, 부검소견 등에서도 독성변화는 관찰되지 않았다. 이상의 결과 실험된 화합물은 모두 랫트에

서 10 mg/kg까지 독성변화를 나타내지 않으며 경구 투여 최소치사량 (LD₅₀)은 100 mg/kg 이상인 안전한 물질로 판단되었다.

<399> 한편, 본 발명에 따른 상기 화합물은 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 하기는 본 발명에 따른 상기 화합물을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

<400> <제제예 1> 정제 (직접 가압)

<401> 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후, 락토스 14.1 mg, 크로스포비돈 USNF 0.8 mg 및 마그네슘 스테아레이트 0.1 mg을 혼합하고 가압하여 정제로 제조하였다.

<402> <제제예 2> 정제 (습식 조립)

<403> 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후, 락토스 16.0 mg과 녹말 4.0 mg을 섞었다. 폴리솔베이트 80 0.3 mg을 순수한 물에 녹인 후 이 용액의 적당량을 첨가한 다음, 미립화하였다. 건조 후에 미립을 체질한 후 콜로이달 실리콘 디옥사이드 2.7 mg 및 마그네슘 스테아레이트 2.0 mg과 섞었다. 미립을 가압하여 정제로 제조하였다.

<404> <제제예 3> 분말과 캡슐제

<405> 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후에, 락토스 14.8 mg, 폴리비닐 피롤리돈 10.0 mg, 마그네슘 스테아레이트 0.2 mg와 함께 혼합하였다. 상기 혼합물을 적당한 장치를 사용하여 단단한 No. 5 젤라틴 캡슐에 채웠다.

<406> <제제예 4> 주사제

<407> 활성성분으로서 100 mg을 함유시키고, 그 밖에도 만니톨 180 mg, Na₂HP04·12H₂O 26 mg 및 증류수 2974 mg를 함유시켜 주사제를 제조하였다.

【발명의 효과】

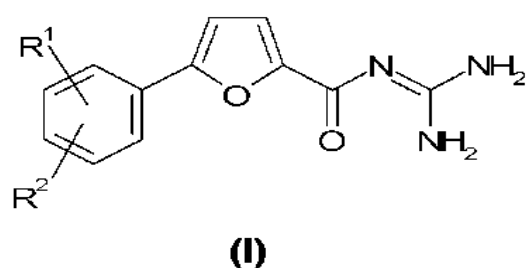
<408> 상술한 바와 같이, 본 발명에 의한 화학식 1의 화합물들은 NHE-1에 대한 강력한 억제작용을 나타냈고, 적출 허혈심장모델에서 허혈/재관류에 의한 심장기능 손상의 회복을 증진시켰으며, *in vivo* 허혈동물모델에서 심근경색의 크기를 유의성있게 감소시켜 우수한 심장보호효과를 나타내었다. 따라서 본 발명에 의한 상기 화학식 1로 표시되는 퓨란카보닐구아니딘 유도체 및 약학적으로 허용되는 그의 염을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 심근경색, 부정맥, 협심증 등의 허혈성 심장질환의 예방 및 치료제로 사용될 수 있으며 관동맥우회술, 관동맥경피성형술 등 심장시술 시 또는 혈전용해제 등 재관류요법에 대한 심장보호제 등으로 사용될 수 있다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

하기 화학식 1로 표시되는 퓨란카보닐구아니딘 유도체 및 약학적으로 허용되는 그의 염.

화학식 1



(상기 식에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로, H, F, Cl, Br, I, CF_3 , SO_2CH_3 , NO_2 , NH_2 , $C_1 \sim C_5$ 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 OR^a 이다. 이때, R^a 는 H, CF_3 , $C_1 \sim C_5$ 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 페닐기이다.)

【청구항 2】

제 1항에 있어서, 상기 화학식 1의 화합물이

- 1) [5-(2-플루오로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 2) [5-(3-플루오로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 3) [5-(4-플루오로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 4) [5-페닐퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 5) [5-(2-클로로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘

- 6) [5-(3-클로로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 7) [5-(4-클로로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 8) [5-(2-메틸페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 9) [5-(3-메틸페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 10) [5-(4-메틸페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 11) [5-(2-트라이플루오로메틸페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 12) [5-(3-트라이플루오로메틸페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 13) [5-(4-트라이플루오로메틸페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 14) [5-(2-메톡시페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 15) [5-(3-메톡시페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 16) [5-(4-메톡시페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 17) [5-(2-나이트로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 18) [5-(3-나이트로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 19) [5-(4-나이트로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 20) [5-(2-아미노페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 21) [5-(3-아미노페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 22) [5-(4-아미노페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 23) [5-(2-에틸페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 24) [5-(2-에톡시페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘

- 25) [5- (2-아이소프로폭시페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 26) [5- (2- 페녹시페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘의
- 27) [5- (2,6-다이플루오로페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 28) [5- (3,5- 다이플루오로페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 29) [5- (2,4-다이플루오로페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 30) [5- (2,5- 다이플루오로페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 31) [5- (2,3-다이플루오로페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 32) [5- (2- 클로로 -6-플루오로페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 33) [5- (2-플루오로-5-메틸페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 34) [5- (2- 메틸 -5-플루오로페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 35) [5- (2-메톡시-5-플루오로페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 36) [5- (3,5- 다이클로로페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 37) [5- (2,3-다이클로로페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 38) [5- (2,5- 다이클로로페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 39) [5- (2-메톡시-5-클로로페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 40) [5- (2- 클로로 -5-트라이플루오로메틸페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 41) [5- (2,6-다이메틸페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 42) [5- (3,5- 다이메틸페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘
- 43) [5- (2,5-다이메틸페닐) 퓨란-2-일카보닐]구아니딘

44) [5-(2,3-다이메틸페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘

45) [5-(2,6-다이메톡시페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘

46) [5-(2,3-다이메톡시페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘

47) [5-(2,5-다이메톡시페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘

48) [5-(2-메톡시-5-브로모페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘

49) [5-(2-하이드록시-5-클로로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘

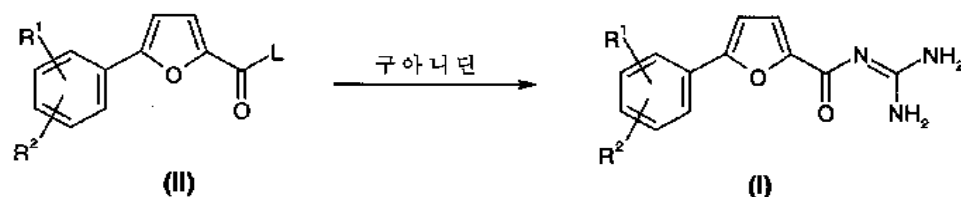
50) [5-(2-에톡시-5-클로로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘 또는

51) [5-(2-아이소프로폭시-5-클로로페닐)퓨란-2-일카보닐]구아니딘인 것을 특징으로 하는 퓨란카보닐구아니딘 유도체 및 약학적으로 허용되는 그의 염.

【청구항 3】

하기 반응식 1과 같이 카복실산 유도체 화합물 II를 염기 존재하에 구아니딘과 반응시키거나, 과량의 구아니딘과 반응시켜 화합물 I을 얻는 것을 특징으로 하는 퓨란카보닐구아니딘 화합물의 제조방법.

반응식 1

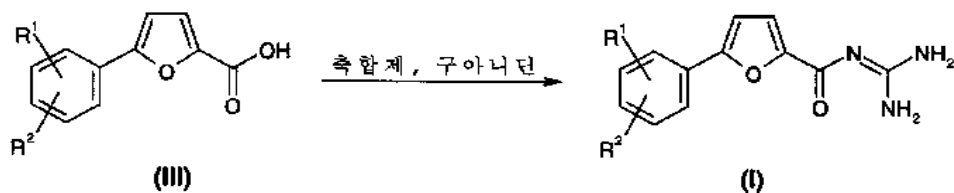


(상기 식에서, R^1 및 R^2 는 화학식 1에서 정의한 바와 같고, L은 구아니딘에 의해 쉽게 이탈될 수 있는 이탈기이다.)

【청구항 4】

하기 반응식 2와 같이 화합물 III의 카복실산을 축합제 (condensing agent) 존재하에 구아니딘과 반응시켜 화합물 I을 얻는 것을 특징으로 하는 퓨란카보닐구아니딘 화합물의 제조방법

반응식 2



(상기 식에서, R^1 및 R^2 는 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

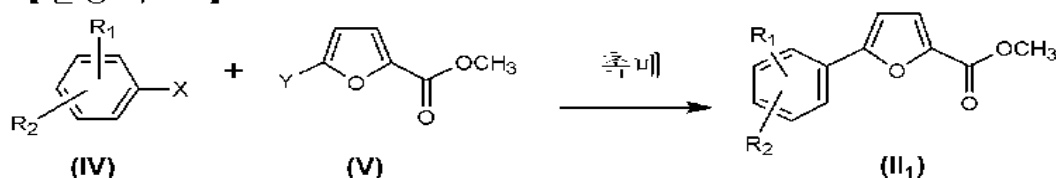
【청구항 5】

제 4항에 있어서, 상기 축합제가 N,N-카보닐다이이미다졸, 다이사이클로헥실카보다이이미드, 다이아이소프로필카보다이이미드, 1-에틸-3-(3-다이페틸아미노프로필)카보다이이미드 및 다이페닐포스포닐아자이드로 이루어진 그룹 중 선택된 것을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 6】

하기 반응식 3a와 같이 페닐보론산 또는 스테닐페닐 유도체 화합물 IV와 5-할로퓨란 화합물 V를 팔라듐촉매 존재하에 Stille-type 커플링 또는 Suzuki-type 커플링 반응을 시켜서 화합물 II₁을 얻는 것을 특징으로 하는 5번 위치에 벤젠환으로 치환된 퓨란 화합물의 제조방법

【반응식 3a】



(상기 식에서, R¹ 및 R²는 화학식 1에서 정의한 바와 같고, X는 B(OH)₂, BC1₂, BBr₂, , SnBu₃, SnMe₃, 또는 ZnCl 이고, Y는 할로젠 (Br, I, Cl) 또는 OSO₂CF₃ 이다.)

【청구항 7】

제 1항의 퓨란카보닐구아니딘 유도체 및 약학적으로 허용되는 그의 염을 유효성분으로 함유하는 허혈성 심장질환의 예방 및 치료제용 약학적 조성물.

【청구항 8】

제 7항에 있어서, 상기 허혈성 심장질환이 심근경색, 부정맥 또는 협심증인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

【청구항 9】

제 1항의 퓨란카보닐구아니딘 유도체 및 약학적으로 허용되는 그의 염을 유효성분으로 함유하는 재관류요법 시 허혈/재관류 손상에 대한 심장보호제용 약학적 조성물.

【청구항 10】

제 9항에 있어서, 상기 재관류요법이 심관동맥우회술 또는 관동맥경피성형술의 심장시술이거나, 혈전용해제인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.